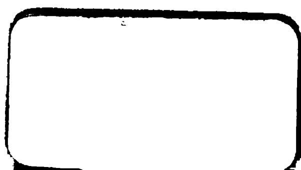


ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

PUBBLICATO DA

G. BIZZOZERO (Torino) — C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino)
C. GIACOMINI (Torino) — C. GOLGI (Pavia) — L. GRIFFINI (Modena)
N. MANFREDI (Pisa) — E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino)
L. PAGLIANI (Torino) — E. PERRONCITO (Torino) — G. SALVIOLI (Genova)
E. SERTOLI (Milano) — C. TARUFFI (Bologna) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

G. BIZZOZERO

VOLUME UNDECIMO

CON 11 TAVOLE E 8 INCISIONI



TORINO
ERMANNO LOESCHER

FIRENZE — ROMA
Via Tornabuoni, 20. — Via del Corso, 307

1887



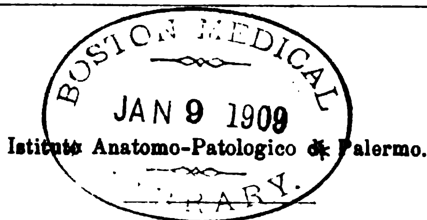
Torino — VINCENZO BONA, Tip. di S. M.

INDICE

delle materie contenute nel presente volume.

MEMORIE ORIGINALI

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 1.



Istituto Anatomo-Patologico di Palermo.

ATEROMA DELL'AORTA E SCLEROSI DEL MIOCARDIO

OSSERVAZIONI

DEL DOTTOR

B. PERNICE

Assistente.

È noto come l'ateroma dell'aorta, con o senza uguale alterazione nei capillari, porti, nella maggioranza di casi, una ipertrofia compensativa nel ventricolo sinistro. Su questo fatto di anatomia patologica in generale gli autori sono quasi tutti d'accordo, e noi, nelle sezioni cadaveriche che quasi giornalmente si fanno in questo Istituto, tutte le volte che riscontriamo ateroma dell'aorta, alterazione che ci occorre osservare non raramente, troviamo l'ipertrofia del ventricolo sinistro compagna quasi costante di essa; dippiù, riosservando i molti pezzi conservati nel Museo di questo Istituto, arricchito abbastanza dall'attuale direttore, il chiarissimo Professore S. Sirena, a cui rendo pubbliche grazie per averli messo a mia disposizione, ho potuto riscontrare quasi sempre lo stesso rapporto tra la ipernutrizione del ventricolo sinistro e l'alterazione ateromasica dell'aorta.

L'interpetrazione che dagli autori si dà a questo fatto anatomo-patologico non lascia alcun dubbio sul riguardo. La

fisiologia c'insegna che a ciascuna sistole il ventricolo sinistro spinge una certa quantità di sangue e deve sormontare una data pressione nell'aorta impiegando una data forza α per cacciare in avanti il sangue che in questa si trova e dilatare la cavità di essa, dilatazione che si arresta dacchè la forza elastica delle pareti controbilancia la pressione sanguigna. — Nella diastole poi del ventricolo medesimo, le pareti vasali slargate, per l'elasticità e le contrazioni proprie si restituiscono alla posizione primiera, imprimendo al sangue una nuova progressione, una volta che è ostacolato il reflusso nella cavità ventricolare per la chiusura delle semilunari aortiche. Stando così le cose, ogni qualvolta si alterano le condizioni indispensabili a questo meccanismo fisiologico, per cui è bastevole la forza α al progresso del sangue nei vasi, il risultato dovrà essere differente, o almeno, per conservarlo uguale, dovrà variare la quantità di forza che impiega il ventricolo sinistro. Così, nell'endoarterite cronica dell'aorta, nella sclerosi, nell'ateroma aortico, pel fatto di tali alterazioni venendo a mancare l'elasticità propria del vaso, la contrattilità, e dippiù, perdendosi la levigatezza nell'intima per gli ateromi, le ulcerazioni ateromasiche, le incrostazioni calcari, verranno a mancare le ordinarie forze ausiliarie al progresso del sangue nella sistole e nella diastole del ventricolo sinistro, e quindi, elevata la pressione del sangue per gli sfregamenti nelle pareti vasali malate, perduta l'elasticità e la contrattilità arteriosa, che concorrono potentemente alla progressione del liquido, sarà necessaria una forza maggiore, una crescente energia nelle contrazioni del cuore, e quindi necessaria l'ipertrofia compensativa. — Dippiù, se si considera che l'aorta, perduta l'elasticità, cederà poco a poco all'impulso dell'onda sanguigna, non potendo reagire più a questa nella sistole ventricolare, succederà, come di fatti osserviamo di frequente, uno slargamento sensibile di essa, non raramente straordinario, ed allora il lume resterà in permanenza, perchè ridotte rigide le pareti, molto più largo di quello che nel massimo della diastole arteriosa nello stato normale acquistava, quando la forza

elastica controbilanciava la spinta, e, in tali condizioni, i 180 *grammi* di sangue che a ciascuna sistole spinge il ventricolo sinistro, dovranno sormontare una pressione maggiore di 20 centimetri di mercurio, che all'ordinario, oltre che per quello che abbiam detto disopra, trovando anche l'arteria più larga, dove il sangue resta nella diastole stazionario.

Tutte le volte poi l'ateroma è esteso a tutto l'albero arterioso, l'ostacolo al corso del sangue sarà maggiore, perchè sappiamo che l'endoarterite nei fini vasi produce restringimenti più o meno continui, i vasi si allungano, divengono serpentini, e quindi tutto questo costituisce un elemento patogeno di più nella formazione dell'ipertrofia compensativa del ventricolo sinistro.

Nonostante ciò, è pur vero che l'osservazione c'insegna che talvolta nel cadavere può aversi il caso dell'ateroma della aorta solo o diffuso fino ai capillari, e in qualche caso anche accompagnato da ostacoli più validi alla circolazione del sangue, come dimostrerò appresso, in cui manca l'ipertrofia, o in cui il cuore sinistro, in tutto o in parte, è ridotto in volume; però questo non è, certo, il fatto ordinario, e quando lo si riscontra, un esatto esame ne spiegherà la causa. Se per caso la nutrizione generale dell'intiero organismo ha sofferto e non si è potuto compensare l'ostacolo nella circolazione, o che è successa la degenerazione adiposa e la secondaria riduzione del muscolo cardiaco, o che per l'endoarterite dei capillari cardiaci viene a limitarsi la nutrizione di quest'organo, allora manca, coll'ateroma, l'ipertrofia, e il rallentamento della circolazione diviene il fatto dominante, e in clinica si nota l'insieme dei fenomeni delle lesioni vascolari non compensate.

E possiamo avere anche un'altra importante causa che talvolta si aggiunge alle precedenti, la quale, alterando intimamente la nutrizione del miocardio, impedisce lo sviluppo della ipertrofia compensativa, e anche arriva a produrre una riduzione nel volume del cuore nell'ateroma, è la sclerosi del miocardio più o meno estesa, di cui descriverò i seguenti pezzi che ho potuto osservare in questo Istituto, dacchè un primo

caso d'insufficienza delle valvole aortiche con quasi mancanza d'ipertrofia cardiaca mi richiamò l'attenzione su di essa.

Osservazione I.

Il 26 luglio 1884 moriva nello spedale di S. F. Saverio Guglinelli A., d'anni 53, guardaporta, in seguito a progredita cachessia cardiaca, coi segni manifesti dell'ateromasia diffusa ed insufficienza delle sigmoidee aortiche. La sezione cadaverica diede i seguenti risultati:

Cadavere a scheletro bene sviluppato, mal nutrito, con colorito giallo-terreo della pelle, con cianosi alle labbra e scarso edema agli arti inferiori, con rigidità cessata, incipiente putrefazione al ventre.

Nulla d'importante nell'encefalo e nelle meningi. Al *torace*, polmoni distesi per enfisema, edematosi, congesti e catarro cronico dei bronchi; cuore in massa poco più grosso del normale, dall'origine della pulmonale alla punta misura 10 centim. 1/2; ha cavità dilargate, pareti che misurano nel mezzo, al ventricolo sinistro, millim. 12, al ventricolo destro millim. 5. — Alla punta, per l'estensione di circa 2 centim. si nota quasi completa riduzione del tessuto muscolare, tanto che sul dito s'avverte mancare la resistenza del tessuto e ivi la parete è costituita in gran parte dal pericardio viscerale e dall'endocardio. — Il miocardio è scolorato e nel ventricolo sinistro le colonne carnose sono denutrite abbastanza, specialmente quelle del primo ordine, i muscoli papillari, che sono addirittura atrofici, e di cui l'anteriore è maggiormente assottigliato. L'orifizio aortico misura, al disopra delle valvule, 8 centim., è irregolare, scabro per pacche ateromasiche, le quali si notano in alto grado per tutta l'arteria aorta e rami principali. Delle valvule sigmoidee corrispondenti, si nota che la destra è quasi tutta aderente alla superficie interna dell'origine dell'aorta, per quasi tutto il bordo libero, e dal nodulo del Morgagni relativo in avanti fino alla base fa corpo unico coll'intima, cronicamente infiammata, per un tessuto di cicatrice che ha occluso completamente l'origine della coronaria corrispondente; la breve porzione di essa non aderente è sottilissima, evidentemente per mancata funzione da molto tempo. Le altre due sigmoidee sono ispessite e il bordo libero della posteriore è pianeggiante, scomparso il nodulo del Morgagni. Per l'impedito abbassamento di una delle valvule, l'orifizio aortico non poteva restare chiuso affatto, e l'osservazione, prima di aprire la cavità del ventricolo si-

nistro e tagliare verticalmente l'aorta, faceva notare che l'acqua messa nell'aorta colava subito nel ventricolo sinistro per uno spazietto quasi triangolare corrispondente alla valvula aderente. Però è a notare che tale spazio patologico è minore di quanto avrebbe dovuto essere per l'assoluta mancanza di funzione di una valvula, e ciò per lo slargamento delle due altre e un po' di restringimento dell'orificio aortico. — Nel ventricolo destro i muscoli sono ben nutriti, le valvule e gli asti integri. Delle due coronarie, la sinistra, o anteriore, è slargata, sensibilmente ateromatosa; la destra, o posteriore, che normalmente è più grossa della prima, nel caso nostro è piccolissima, ma tuttora permeabile fino all'estremità originaria, cioè alla parete dell'aorta, dove comincia a cul di sacco e non comunica quindi affatto col lume di questa arteria, e ciò per l'atresia dell'orificio causata da tessuto cicatriziale, in rapporto all'alterazione di tutta l'aorta e all'aderenza della valvula destra delle sigmoidee.

L'aorta, come si è detto, è affetta tutta da ateromasia, e tale alterazione è diffusa a tutti i vasi secondari di essa.

All'*addome:* fegato grasso, milza poco più grossa del normale con ispessimento della capsula, stasi nei reni e nel tubo gastro-enterico.

Osservazione microscopica. — Su dei tagli fatti nei muscoli papillari del ventricolo sinistro si nota in taluni punti tessuto fibroso, splendente, in mezzo al quale stanno ammassi gialletti, possibilmente dovuti a residui di fibre muscolari del tutto degenerate in grasso, e a questo ci porta l'osservazione di altri tratti dello stesso pezzo, dove l'alterazione è meno progredìta e dove si nota, in mezzo a tessuto connettivo compatto, ancora qualche fascio muscolare isolato, ma sottile, strozzato, sebbene ancora riconoscibile, in preda al più alto grado di degenerazione granulo-grassosa. Questa sclerosi del miocardio è a tratti e più progredita ed abbondante negli strati centrali. In generale è maggiore attorno ai vasi, anzi, attorno di questi è costante l'iperplasia del connettivo, ed i vasellini compresi così nel tessuto patologico si trovano sformati, e l'endotelio è alterato, sensibilmente granuloso, e talvolta staccato, come si vede in sezioni trasvèrsali e longitudinali di essi. In taluni preparati si nota una specie di rete nelle cui maglie più o meno larghe, irregolari di forma, a spesse pareti fibrose, si contengono avvizziti, atrofici i fasci muscolari. Nei tratti poi meno alterati, le fibre muscolari sono divaricate fra loro dal tessuto neoformato, profondamente degenerate in grasso, e qualcuna strozzata, atrofica, ha perduta la sua struttura ed è ridotta nastriforme. Così, in questi muscoli papillari abbiamo dei tratti con sostituzione completa di

connettivo denso, fibroso, al tessuto muscolare, maggiormente attorno i vasi; in generale poi, alterazione profonda delle fibre muscolari divaricate e strozzate dal tessuto connettivo, ed induramento dei muscoli intieri.

Nelle pareti di questo ventricolo e nel setto l'alterazione esiste, ma è assai meno progredita; però, alla punta, nel tratto dove, macroscopicamente, abbiamo notato la mancata resistenza del miocardio, si osservano dei focolai di tessuto sclerotico. Centro di ciascuno di questi è una arteriola la quale ha il lume ristretto, degenerazione granulo-grassosa dell'endotelio, che in qualcuna fa ernia nel lume sformato. Nel resto, in questo tratto, i vasi hanno pareti assai ispessite, sclerosate, e questa alterazione si estende al di là del vaso, quasi a raggi, fra le fibre cardiache adiacenti che restano divaricate, strozzate, degenerate in grasso; talune atrofiche, si sperdono nel connettivo fibroso, il quale è sempre più denso e abbondante attorno i vasi, e mano mano che si allontana da questi diviene lasco e sparso di pochi elementi cellulari rotondi e fusati, nuclei e granuli. — Le pareti e i muscoli papillari del ventricolo destro sono poco alterati, solamente vi si nota degenerazione granulo-grassosa delle fibre muscolari e una zona di connettivo sclerosato, più o meno estesa attorno i vasi.

Da questa prima osservazione risulta che, con ateroma diffuso fino ai capillari, con insufficienza delle semilunari aortiche e restringimento lieve dell'ostio corrispondente, può aversi il fatto della quasi mancanza dell'ipertrofia del cuore, poichè dalle misure che sopra abbiamo date, è abbastanza scarso l'aumento di spessore delle pareti del ventricolo sinistro, quando sappiamo che colle stesse alterazioni aortiche di frequente si lega una notevolissima ipertrofia del ventricolo sinistro. Ora questo fatto è, nel caso nostro, spiegabile abbastanza: l'ateroma delle coronarie che ne ha ristretto il lume, l'atresia dell'origine di una di esse, la sclerosi del miocardio con periendoarterite dei vasi nutritizi di esso, e degenerazione grassa e riduzione delle fibre muscolari, sono certo sufficienti a ciò.

Ci fermeremo più di tutto sulla sclerosi del miocardio, poichè in questi ultimi tempi si è rivolta l'attenzione a questa alterazione nei vari organi, e ad essi si è dato un significato

patogenetico speciale dal **Martin** e dal **Duplaix**, e descriverò altri pezzi anatomici nei quali, all'ateroma dell'aorta, si lega la stessa alterazione del muscolo cardiaco, con mancanza d'ipertrofia compensativa, riserbandomi, alla fine di tale descrizione, qualche considerazione in proposito.

Osservazione II.

Ateroma aortico. — Cuore atrofico.

È il cuore di un cadavere di donna a 60 anni, in cui si constatò anche epatite interstiziale atrofica; è segnata col N. 536 della collezione.

L'aorta dilatata, in tutta la sua estensione è ateromasica ed offre tutte le fasi del processo (ispessimenti, ascessi, ulcere, placche calcari, specialmente all'origine). In generale poi, l'intima è inspessita e l'arteria è trasformata in tubo rigido che stride sotto il taglio; misura nell'arco in circonferenza centim. 9 1/2, e al disopra dell'origine delle coronarie centim. 9. L'orifizio della coronaria sinistra è ristretto per una placca di consistenza ossea. — Le valvule sigmoidee aortiche sono integre.

Il cuore in massa è piccolo, misura nel ventricolo sinistro in lunghezza 5 cent. 1/2; è coperto di grasso abbondante. Il ventricolo sinistro è contratto, l'endocardio in esso è ispessito, opacato, raggrinzato; le carni sono scolorate, e nel centro della parete hanno uno spessore di 9 millim., compreso uno strato di 2 millim. di adipe. I muscoli papillari sono ridotti in volume, e più duri che al normale; la valvula mitrale è sana. Le pareti del ventricolo destro nel centro misurano 3 millim.; le colonne carnose corrispondenti sono denutrite. Le coronarie sono ateromatose.

Osservazione microscopica. — Nei muscoli papillari del ventricolo sinistro si nota in generale degenerazione granulo-grassosa delle fibre muscolari, le quali, in taluni punti, hanno completamente perduta la loro normale apparenza, in altri sono scomparse ed al loro posto esistono semplicemente gruppi di fine granulazioni in mezzo a tessuto fibroso. Si notano vasi sformati, alcuni obliterati per notevole ispessimento delle pareti; altri, visti in sezione longitudinale, sono ridotti come cordoni fibrosi, fiancheggiati da denso connettivo, il quale talvolta involge e strozza gruppi di fibre muscolari. — In altri punti si notano nel tessuto fibroso ammassi oblunghi di granuli, ultimo avanzo delle fibre cardiache distrutte

L'iperplasia del connettivo, abbondante attorno ai vasi, fa sì che nei preparati talvolta si osserva una specie di lobulizzazione, restando divaricati i fasci muscolari. Questa alterazione si estende, diminuendo sempre di gravezza, dalle pareti vasali; man mano che si allontana da queste, l'ispessimento del connettivo è minore, le fibre cardiache, sempre degenerate, sono però riconoscibili, restando ancora divaricate dal connettivo. Tale alterazione esiste, ma in minor grado, nelle pareti del ventricolo sinistro, meno ancora alla punta del cuore; esiste abbondante nelle pareti del ventricolo destro, e più nelle colonne carnose di questo, dove talvolta il tessuto sclerosato è infiltrato di grasso.

Osservazione III.

Ateromasia diffusa. — Aneurisma aortico, senza ipertrofia del ventricolo sinistro.

Un cuore contratto, scolorato, contenente nelle cavità pochi grumi fibrinosi. Misura in lunghezza 8 centim. Le pareti del ventricolo sinistro, nel centro, hanno uno spessore di 11 millim., nel destro di 4 millim. — Si nota ateromasia diffusa fino nei capillari. — Al disopra dell'origine, l'aorta presenta una dilatazione aneurismatica sacciforme del volume di un grosso arancio, che ha il suo massimo sviluppo inferiormente e a sinistra, occupando tutta l'estensione dell'arco, tanto chè il secondo cercine è all'inizio della porzione discendente del vaso, il primo è a 1 centim. al disopra dell'origine della coronaria posteriore. L'origine della succlavia sinistra è quasi del tutto occlusa dalle stratificazioni dell'aneurisma, le cui pareti in gran parte sono formate dal pericardio, anzi, in taluni punti la parete del tumore è esclusivamente constituita da questo. Le valvule sono integre.

Osservazione microscopica. — Facendo dei tagli nello spessore delle pareti del ventricolo sinistro si nota degenerazione grassa avanzatissima delle fibre muscolari; i vasi hanno pareti ispessite, sparse da granulazioni grasse; alcuni di essi sono sformati, con lume obliterato o quasi. Ad essi fa seguito un ispessimento sensibile di connettivo che s'irradia in mezzo ai fasci muscolari che restano divaricati, strozzati nel connettivo sclerosato che in taluni punti è infiltrato di grasso. Nei muscoli papillari del ventricolo medesimo l'alterazione è maggiormente progredita; maggior quantità di vasellini sformati, obliterati, con ispessimento delle pareti,

con sclerosi perivasale e intrafascicolare, e in qualche tratto la normale struttura del muscolo è del tutto perduta, osservandosi solamente tessuto fibroso, splendente, sparso di granulazioni grasse. L'alterazione è meno estesa nel setto interventricolare, poco nelle pareti e nelle colonne del ventricolo destro.

Osservazione IV.

Ateroma diffuso, senza ipertrofia del ventricolo sinistro.

Un cuore, in massa, di grandezza quasi normale: ha lunghezza centim. 8, spessezza, nel centro del ventricolo sinistro, millim. 11, del ventricolo destro millim. 4. Ha muscoli papillari ridotti in volume e duri, nessun vizio valvulare, solamente le sigmoidee aortiche sono slargate formando dei grandi nidi, e di esse l'anteriore è incrostata. L'aorta slargata, dalla sua origine fino alle iliache si presenta inelastica, dura per ateromasia; alla superficie interna di essa non si vede un sol tratto che sia levigato.

Osservazione istologica. — Nei muscoli papillari del ventricolo sinistro si nota degenerazione granulo-grassosa delle fibre cardiache. I vasi sono, in genere, sformati, taluni conservano però ancora la forma sferica (sezione trasversale), ma hanno pareti ispessite sensibilmente, con notevole riduzione del lume; i più piccoli sono ridotti come cordoni fibrosi che dividono i fasci muscolari quasi in lobi. Oltre l'ispessimento delle pareti vasali, c'è iperplasia del connettivo perivasale più o meno avanzata. L'alterazione è diffusa nel cuore, però a gradi differenti. È meno avanzata nelle pareti del ventricolo sinistro, più progredita in quella del ventricolo destro e nel setto ventricolare; raggiunge il massimo nelle colonne carnose del ventricolo destro, dove, mentre i capillari più fini sono completamente obliterati, ridotti a cordoni fibrosi, sparsi di granuli calcari e fine granulazioni grasse, e che divaricano i fasci muscolari sensibilmente; i più grossetti, i quali conservano ancora la forma ordinaria, hanno straordinariamente ispessite le pareti con quasi occlusione del lume, di cui resta un piccolo orifizio rotondo od ovale; dall'esterno di essi fa seguito connettivo fibrillare che si immette tra i fasci muscolari, li divarica e li strozza.

Nei quattro pezzi suddescritti abbiamo osservato che, coll'ateroma dell'aorta, è mancata o quasi l'ipertrofia del ven-

tricolo sinistro, e dippiù si è notata una più o meno estesa atrofia del miocardio, nonostante che in un caso l'ostacolo alla circolazione doveva potentemente essere accresciuto dalla insufficienza delle semilunari aortiche (Osservazione I), quando sappiamo che l'insufficienza di queste valvule è la causa più frequente dell'ipertrofia del ventricolo sinistro; e, se è necessario un esempio, al N. 574 della collezione del nostro Museo esiste un cuore bovino, col peso di grammi 860 e uno spessore del ventricolo sinistro di millim. 26, e del ventricolo destro di millim. 9, e ciò legato ad insufficienza delle semilunariaortiche ed ateroma dell'aorta: nonostante pure che, in un altro caso (Osservazione III), l'ostacolo doveva essere aumentato dall'aneurisma dell'aorta. Dunque, talune volte può mancare o essere poco apprezzabile la ipertrofia compensativa, non solo nella pura ateromasia, ma anche quando esiste una più seria difficoltà alla libera circolazione del sangue. In questi casi però, un'esatta osservazione ci darà conto della causa di tale deviazione dalla fisio-patologia dei morbi cardio-vascolari; e nei casi nostri difatti, oltre che abbiamo trovato nel primo la completa chiusura nell'origine di una coronaria, e nel secondo la quasi chiusura per una placca di consistenza ossea, in tutti è stato accertato l'ateroma delle coronarie, ciò che importa un restringimento del loro calibro, e nei piccoli rami l'atresia o quasi, come ci addimostra l'osservazione istologica e come, per esempio, si può vedere nelle Fig. 1ª e 2ª, dove si notano vasi cardiaci sclerosati con il loro lume ridotto e sformato.

Inoltre, in tutti e quattro, l'osservazione istologica ci addimostrò l'esistenza di una iperplasia del connettivo, abbondante in taluni punti, straordinaria in altri, come nei muscoli papillari, e sempre in maggior quantità attorno i vasi (Vedi Fig. 1ª e 2ª), mentre normalmente sappiamo che il miocardio è pressochè sprovveduto di tessuto cellulare di cui se ne ha un po' solamente attorno i vasi; questi fatti di alterazione dei vasi nutritizi del cuore e del miocardio stesso, che l'osservazione completa, istologica, rivelò nei casi nostri, avreb-

bero potuto, a parer nostro, anche spiegare la mancata ipertrofia compensativa del ventricolo sinistro nelle osservazioni di ateromasia della aorta pubblicate dall'egregio Professore C. Federici (1).

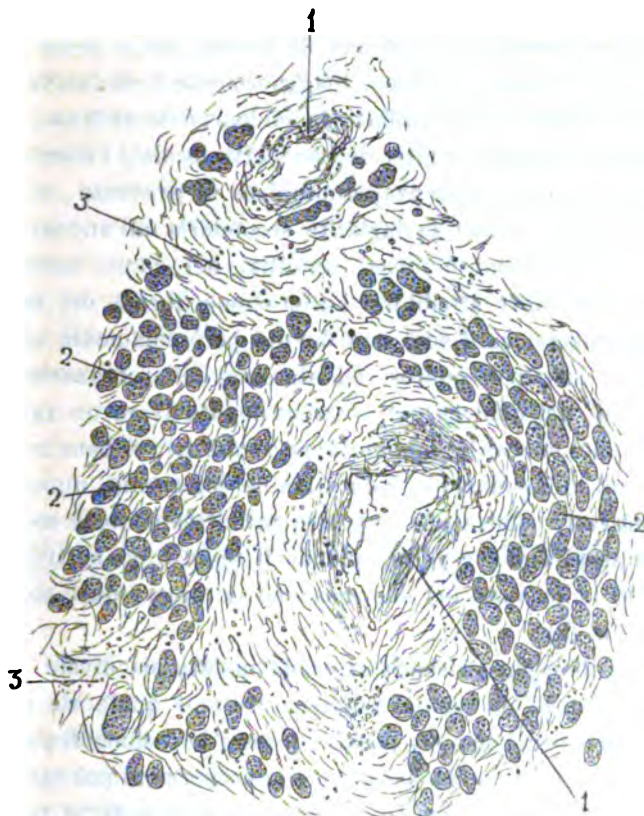


Fig. 1ª. — Taglio trasverso di un muscolo papillare del ventricolo sinistro. — Ingrandimento 90 diametri. — 1, 1, arterie sclerotizzate; 2, 2, 2, fibre muscolari residuali con degenerazione granulo-grassosa; 3, 3, sclerosi.

Per quanto siano state ripetute le osservazioni microscopiche nelle diverse parti del cuore nei quattro casi in esame, non ci è stato fatto di vedere qualche punto con segni evi-

(1) *Rivista Clinica*, 1875.

denti di un periodo incipiente d'infiammazione; sempre connettivo fibroso, sclerosato, e solamente in qualche preparato potemmo notare poche cellule rotonde, qualcuna fusata, e nuclei, onde non possiamo ammettere un processo eminentemente attivo, infiammatorio.

L'avere osservata l'esistenza di focolai più o meno estesi di tessuto fibroso, cirrotico, maggiormente o esclusivamente sempre attorno i vasi, affetti da endoarterite cronica, e che a partire da questi, centri dei suddetti focolai, l'alterazione, diffusa talvolta abbastanza, diminuisce di gravezza, ci porta alla diagnosi di una periarterite secondaria all'endoarterite; e a tali alterazioni dei vasi nutritizi del cuore (arterite e periarterite) deve attribuirsi l'alterazione fibrosa del miocardio, la sclerosi cardiaca, non dovuta però solamente all'anemia arteriosa per sclerosi ed ateroma delle coronarie e dei loro rami, nel qual caso si avrebbe dovuto avere un rammollimento del miocardio *myomalacia cordis* (1), sì bene un fatto simile all'infiammazione indurativa del miocardio, *miocardite indurativa*, come suole avvenire primitivamente o secondariamente alla endocardite, quando il tessuto connettivo neoformato nello stato del suo massimo sviluppo è duro e povero di cellule (2).

È possibile che ciascuna arteriola malata sia divenuta centro di un focolaio connettivale indurato il quale sia andato estendendosi col tempo; poscia successa la fusione di parecchi focolai, l'alterazione ha assunto delle proporzioni più vaste.

Come abbiamo osservato, quelle che han sofferto nel processo sono state le fibre muscolari cardiache, le quali, dapprima scostate tra loro dal connettivo, strozzate, han subita la degenerazione grassa e sono talvolta scomparse, sostituendosi così al miocardio tessuto fibroso, sclerosato, indurazione nei punti affetti, come abbiamo notato nei muscoli papillari, e riduzione in volume d'essi.

---

(1) Ziegler, Vol. I, pag. 46.
(2) Id. Vol. I, pag. 58 e 59, Fig. 125.

Tale alterazione è stata più abbondante e più frequente nei muscoli papillari del ventricolo sinistro, quindi nelle pareti di questo, nel setto, alla punta del cuore e al ventricolo destro, e sempre a diverso stato di gravezza, poichè, mentre in

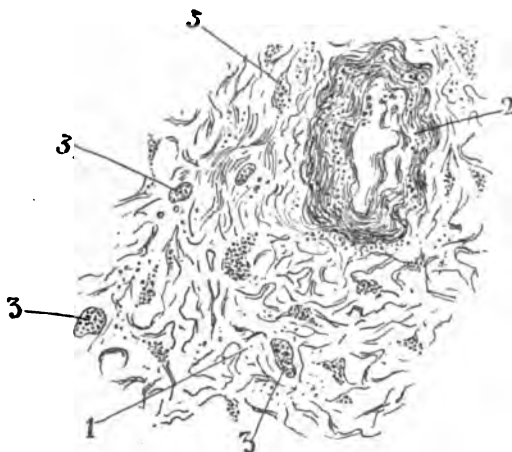


Fig. 2ª. — Focolaio di sclerosi miocardica nelle pareti del ventricolo sinistro. — Ingrandimento 300 diametri. — 1, tessuto reticolare di sclerosi; 2, vaso sclerotico; 3, 3, 3, 3, fibre muscolari residuali in via di scomparsa.

alcuni tratti il connettivo occupa tutta un'estensione, distrutto il miocardio, e si nota qualche vaso con pareti ispessite, sformato od obliterato per endoarterite; in altri, le fibre cardiache sono degenerate, scostate da tessuto fibroso, ma ancora riconoscibili, sebbene talune strozzate, assottigliate. Nelle parti del cuore non prese dall'alterazione sclerotica, si ha sempre degenerazione più o meno avanzata. E tali alterazioni legate sempre ad ispessimento e riduzione in volume del tratto affetto (atrofia), mentre Juhel Rénoy (1), che si occupò dello studio della sclerosi del miocardio, conclude ammettendo una entità anatomo-patologica caratterizzata dalla proliferazione della trama congiuntivale del cuore, che porta, come noi abbiamo

(1) Thèse de Paris, 1882.

osservato, l'atrofia dell'elemento muscolare; però, ritiene si accompagni sempre ad ipertrofia, donde il nome di *cirrosi ipertrofica* del cuore con cui la designa.

Nelle nostre osservazioni, colla distruzione dell'elemento muscolare, abbiamo notato compagni l'indurimento e l'atrofia, e nemmanco abbiamo potuto constatare l'ipertrofia quasi compensativa dei tratti dell'organo non presi dalla lesione, come altri ha osservato (Debove, Letulle e J. Martin); il processo di sclerosi descritto, secondario all'endo-peri-arterite, istologicamente, per noi, è qualcosa di simile a ciò che è stato osservato nei reni, *il rene atrofico vasale* (Strümbell) (1), il rene *arterio-sclerotico raggrinzato* (Ziegler) (2); senonchè, il tessuto connettivo dei reni raggrinzati per arterio-sclerosi non è molto iperplastico.

La sclerosi del cuore di cui abbiamo dato il nostro contributo, ultimamente è stata descritta con nuova interpetrazione patogenetica.

Così, Debove e Letulle han dimostrata l'esistenza d'una alterazione dei vasi cardiaci, un'infiammazione ch'essi credono della tunica esterna, donde il nome di *peri-arterite*, la quale sarebbe sopratutto predominante sui pilastri della mitrale, come noi l'abbiamo osservato, e darebbe luogo ad un tessuto sclerotico, che s'irraggierebbe d'ogni parte tra i fasci carnosi del miocardio. Inoltre il Martin (3), ultimamente, in una pubblicazione (è la seconda sull'argomento), ammettendo l'esistenza della peri-arterite in questi casi di sclerosi del cuore, fa notare che anche l'endoarterite vi si presenta con caratteri indiscutibili, e ad essa attribuisce la sclerosi del cuore ch'egli chiama *distrofica*. Egli mette in rilievo, non solamente nel cuore, una categoria di sclerosi ad evoluzione lenta, in certo modo insensibile, poichè essa non attraversa un periodo iniziale, embrionario che sia almeno apprezzabile, e non sembra derivare da un'irritazione infiammatoria, sibbene

---

(1) Strümbell, « Patologia speciale medica, » Vol. II, p. 43–41.
(2) Ziegler, « Anatomia patologica, » Vol. II, p. 405.
(3) *Revue de Médecine Générale*, 1886.

direttamente da alterazioni vascolari. Si avrebbe in questi casi una proliferazione della tunica interna delle arteriole, una endoarterite obliterante, con le sue conseguenze dell'artero-sclerosi di essi e degli organi, localizzata, limitata se invade un solo sistema vasale o un solo organo, generale e progressiva se più sono i tessuti e gli organi che colpisce. Sotto l'influenza dei disturbi nutritivi che conseguono all'insufficiente nutrizione, per tale alterazione delle arterie nutritive, gli elementi nobili o funzionali si atrofizzano e scompariscono, mentre al contrario la trama connettivale dapprima s'ispessisce, e non è se non quando l'ostacolo circolatorio è giunto all'estremo ch'esso si raggrinza e s'impiccolisce. E della stessa natura di tale alterazione è da considerarsi la degenerazione fibrosa del cuore notata dal Leyden, tra le lesioni anatomiche che accompagnano la sclerosi delle arterie coronarie (1), in seguito alla quale alterazione delle coronarie l'Huber (2) ha trovato sempre consecutiva la miocardite cronica.

Il Duplaix, nel 1885, in una *Contribuzione allo studio dell'arterio-sclerosi* (3), conclude accettando la denominazione di *sclerosi distrofica* alla sclerosi viscerale che si lega alle alterazioni già descritte, *sclerosi distrofica* proposto dal Martin e conclude con lui che tale alterazione degli organi legata all'arterio-sclerosi, non è il risultato di un lavorio infiammatorio, ma di un disturbo nutritivo.

Noi, riassumendo, nelle nostre osservazioni abbiamo notato coll'ateroma aortico l'ateroma delle coronarie, l'endo e la periarterite dei vasi nutritizi del cuore, e la sclerosi del miocardio più o meno estesa, sempre però maggiore attorno ai vasi ammalati, con riduzione delle parti affette e degenerazione granulo-grassosa anche in quelle dove non si nota ancora l'alterazione fibrosa; non abbiamo mai, in nessun punto, trovato un pe-

(1) *Zeitsch. für Klin. Med.*, Band. VII, p. 459, 1884.
(2) *Virchow's Archiv*, N. 89.
(3) *Archives Générales de Médecine*, febbraio e marzo 1885.

riodo iniziale, embrionario d'infiammazione; riteniamo che l'alterazione fibrosa in parola è un processo ad evoluzione lentissima, di cui non è apprezzabile lo stadio iniziale, embrionario, se esso esiste come tale; essa è secondaria all'alterazione vasale, e, a sua volta, diviene causa dello strozzamento delle fibre muscolari, della loro degenerazione granulo-grassosa, della loro scomparsa, e dopo ciò non siamo lontani di accettare anche per le nostre osservazioni, la denominazione data dal Martin e seguìta dal Duplaix di *Sclerosi distrofica*.

30 giugno 1886.

Dalla Clinica Oculistica della R. Università di Messina.

SULLE CISTI TRASPARENTI DELL'ORLO CIGLIARE DELLE PALPEBRE

PEL PROFESSORE
Ferruccio TARTUFERI

(Tav. 1).

L'orlo cigliare delle palpebre presenta, piuttosto raramente, una caratteristica deformazione che consiste nella presenza di piccole cisti di apparenza perlacea, indicate oggi dai più col nome di *cisti trasparenti delle palpebre*, e che, secondo alcuni, corrispondono probabilmente alle *idatidi*, alle *vescicole* e alle *flittenule* del bordo palpebrale degli antichi scrittori di oftalmologia.

Le cisti trasparenti, quasi sempre multiple, sono esclusivamente e regolarmente allineate nella zona d'impianto delle ciglia, tra queste o immediatamente a loro dinanzi. — Nei casi tipici si ha l'apparenza come di un filo di piccole perle incassate nel bordo cigliare (Fig. 1). Il più spesso si osservano nella palpebra inferiore. Le più piccole appaiono come piccoli punticini appena rilevati, della grandezza di 1/3 di millimetro, le più grosse come rilevatezze emisferiche di un diametro che varia dai 2 ai 3 mill. In casi eccezionali raggiungono dimensioni maggiori.

Le cisti di media grandezza hanno apparenza perlacea, mentre le più grosse presentano un colorito tendente leggermente al bluastro. Se si asporta la pelle che le ricopre,

appaiono trasparenti come goccioline di vetro leggermente grigie.

Indicando col nome di *cisti trasparenti* queste cisti che hanno sede costante nel bordo cigliare e che ci si presentano con caratteri ben definiti, a me parrebbe ben fatto che, con lo stesso nome, non si designassero più le cisti (*cisti sudoripare*) che osservansi talvolta, a distanza dal bordo cigliare, nella pelle della palpebra, e che sembrano derivare dalle glandole sudoripare di questa regione.

A ciò sarei indotto dalle seguenti ragioni:

1° Perchè le glandole da cui le cisti del bordo cigliare e quelle della pelle della palpebra hanno origine, sono fra loro, per i caratteri anatomici e per le qualità del loro secreto, molto differenti;

2° Perchè, dai casi sinora pubblicati, risulta che l'una affezione è affatto indipendente dall'altra;

3° Perchè la caratteristica deformazione del bordo cigliare ed i disturbi che questa può produrre forniscono clinicamente una differenza ben marcata tra le cisti del bordo, di cui questi sintomi son propri, e le innocue cisti sudoripare della pelle della palpebra.

Cenni bibliografici.

Negli antichi scrittori di oftalmologia non troviamo fatta menzione di questa rara affezione del bordo palpebrale; in questi ultimi tempi alcuni se ne occuparono, ma, come risulterà dal seguente riassunto bibliografico, le ricerche anatomo-patologiche lasciano della lacune, nè furono istituite ricerche sperimentali per tentare di dimostrare quale delle varie ipotesi accampate sulla derivazione delle cisti trasparenti fosse la vera, tanto che uno degli ultimi oftalmologi (Panas) che si occupò di quest'argomento dovè confessare che: *con i dati che abbiamo attualmente è quasi impossibile dire con sicurezza quale è il punto di partenza di queste cisti.*

Il Demours (1) è forse il primo a parlare delle cisti trasparenti delle palpebre, e dice che l'*idatide* del bordo libero è formata da goccioline di linfa versatasi sotto l'epidermide.

Sichel (2) parla di piccole *cisti sierose* palpebrali che sono ordinariamente ricoperte dalla sola epidermide e che si presentano sotto l'aspetto di una vescicola liscia trasparente, ripiena di liquido limpido. Secondo il Thomas (3), anche il *milium* trasparente del Sichel non sarebbe altro che una ciste trasparente.

Il Wecker (4) propose di chiamare questi piccoli tumori delle palpebre *cisti trasparenti*, e, indicatane la sede (bordo libero) e le dimensioni, si domanda: *D'où viennent-elles? Nous pouvons avancer qu'on l'ignore; elles naissent probablement d'une glande sudoripare oblitérée et dilatée par son produit de sécrétion.*

Nell'ultima edizione del suo trattato (5) manifesta la stessa opinione sull'origine di queste cisti, e dice che: come l'occlusione del condotto escretore di una glandola sebacea sembra dar luogo alla formazione del *milium*, così ugualmente la obliterazione di un condotto escretore di una glandola sudoripara può determinare la formazione di una piccola ciste.

Il Thomas (6) ed il Pujo (7) non apportano colle loro tesi alcun contributo di ricerche proprie.

---

(1) Demours, « Traité des maladies des yeux ». — Thomas, « Des tumeurs des paupières ». Paris, 1866, p. 48.

(2) Sichel (*Archives de Médecine*, T. IX, 1846, 4ᵉ Serie, p. 430). — Pujo, « Des kystes des paupières. Paris, 1869, p. 24, 49.

(3) Come è noto, il Sichel ammette due varietà di *milium*, una trasparente, l'altra biancastra, e le ritiene entrambe provenienti dalle glandule sebacee. — Thomas, loc. cit., p. 48.

(4) Wecker, « Traité théorique et pratique des maladies des yeux ». Paris, 1867, T. I, p. 639.

(5) Wecker et Landolt, « Traité complet d'ophthalmologie ». T. I, p. 122, 1879.

(6) Thomas, « Des tumeurs des paupières ». Paris, 1866.

(7) Pujo, « Des kystes des paupières et de leur traitement ». Paris, 1869.

Il **Follin** (1) crede pur esso che le cisti trasparenti delle palpebre derivino dalle glandole sudoripare; non cita però nè ricerche, nè osservazioni proprie, nè gli argomenti sui quali fonda questa sua opinione.

Panas (2), descritti i caratteri delle cisti, espone poi le opinioni emesse sulla loro formazione: « Per Cruveilhier, « egli dice, queste cisti sarebbero formate a spese dei follicoli « mucosi del bordo libero; mancando però questi follicoli, tale « opinione è insostenibile. Per altri deriverebbero da una glan- « dola sudoripara obliterata e dilatata dal suo prodotto di se- « crezione. Ma questa è un'ipotesi .....

« Une troisième hypothèse qui nous est venue à l'esprit, « c'est de considérer ces kystes comme dépendant d'une mé- « tamorphose séreuse des glandes sébacées annexées aux cils. « Ce qui nous a suggéré cette idée, c'est le siége invaria- « blement le même du kyste sur la lèvre antérieure ou ci- « liaire du bord libre des paupières, et la connaissance exacte « que nous avions de la transformation possible de certaines « loupes de la tête en kystes véritablement séreux et trans- « parents ».

Negli esami anatomo-patologici da lui fatti trovò che le cisti hanno una parete finissima e liscia, la cui faccia interna è tappezzata da un epitelio pavimentoso semplice.

L'**Yvert** (3) ammette pur esso che le cisti trasparenti provengano dalle glandole sebacee. Secondo le ricerche del **Kiener**, egli dice, la formazione di queste cisti è dipendente dalle glandole sebacee, le cui pareti iperplastiche secernono il liquido sieroso. — La parete della ciste è formata da connettivo il quale, dopo molto tempo, mostra neoformazione di vasi.

(1) **Follin**, « Traité élémentaire de Pathologie externe ». Paris, 1875, Tome IV.

(2) **Panas**, « Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques ». Paris, 1878, T. XXVI, p. 331.

(3) **Yvert**, « Des kystes transparentes des paupières » (*Recueil d'ophthalmologie*, S. 33, N. 106). — *Nagel's Jahresb.*, f. 1880, p. 406.

Il Desfosses (1), in ultimo, fondandosi su due esami anatomici di queste cisti, confrontando la struttura delle pareti cistiche a quella delle glandole palpebrali e sopratutto a quella delle glandole sudoripare studiate dal Sattler (*glandole di Moll*, T.) conclude che le cisti trasparenti delle palpebre provengono dalle glandole sudoripare.

Nello studio di un caso che osservai nella mia clinica nell'anno 1884 (2), esposi sommariamente i fatti di anatomia patologica e di patologia sperimentale per i quali io era portato a concludere che le cisti trasparenti dell'orlo cigliare non possono provenire dalle glandole sebacee, e, fondandomi specialmente sui caratteri dell'epitelio, ammisi che esse provenissero esclusivamente dalle glandole di Moll.

Un nuovo caso di cisti trasparenti osservato in quest'anno, e nel quale ho potuto studiare queste neoformazioni anche nei primi stadii del loro sviluppo, chiaramente dimostra questa derivazione.

1° Caso.

Batteato Maria, di Messina, dell'età di 18 anni, si presentò in Clinica il 6 aprile di quest'anno per avere sopratutto corretta una deformità che aveva nei bordi cigliari delle due palpebre inferiori. Essa racconta che, nel 5° mese di sua vita, ebbe vaiuolo confluente. Durante il periodo di dessiccazione, per parecchi giorni non potè aprire gli occhi; le palpebre erano tumefatte, e quando i suoi parenti cercavano divaricarle, dal sacco congiuntivale veniva fuori della marcia. — Dopo un mese circa, cessò la congiuntivite, e gli occhi, al dire della malata, guarirono completamente; solo i bordi palpebrali restarono privi di ciglia, e se, di tanto in tanto ne sorgeva qualcheduno, esso cadeva dopo poco tempo. Verso il 10° anno di sua vita, coabitando con persone affette da congiuntivite granulosa, contrasse questa malattia.

---

(1) Hayem, *Revue des Sciences Médicales*, T. XVII, p. 277.

(2) Tartuferi, « Alcune delle annotazioni prese in clinica nell'anno scolastico 1883-84 ». Fabriano, 1884.

Da un anno circa, le ciglia che nascono sono meno precocemente caduche, però la malata ha osservato che molte di esse sono rivolte verso l'occhio, e che nei bordi cigliari delle palpebre inferiori sono comparsi dei piccoli tumoretti (cisti).

Stato presente. — Nella pelle di tutta la faccia ed anche nei bordi cigliari delle palpebre, tra le scarse ciglia quivi esistenti, si trovano disseminate le cicatrici successive alle pustole vaiuolose.

Le ciglia in tutte le palpebre sono scarse e parecchie deviate verso il bulbo.

Nell'orlo cigliare di entrambe le palpebre inferiori esistono delle piccole cisti opaline come piccole perle di differenti grandezze. Le più piccole sono come piccolissimi puntini opalini appena rilevati e misurano circa 1/8 di millim. Le più grosse hanno un diametro di millim. 2 e 1/2 a 3. Le cisti più grosse hanno un colorito tendente leggermente al bluastro, quelle di media grandezza hanno un'apparenza perlacea. — Queste cisti trovansi regolarmente allineate, vicine le une alle altre, nella zona d'impianto delle ciglia che in piccolo numero tra loro esistono.

I margini liberi delle palpebre, in parte per la presenza di queste neoformazioni, in parte per la congiuntivite granulosa nel periodo cicatrizio che esiste in OO, sono arrotondati, ossia non presentano più distinti l'orlo meibomiano e l'orlo cigliare. Nel resto gli occhi della Batteato sono normali.

Fu corretta la trichiasi nelle palpebre superiori collo sdoppiamento della palpebra; le cisti vennero asportate in più volte ed i pezzettini asportati fornirono il materiale per le seguenti ricerche.

Esame anatomo-patologico (1).

Le cisti, nelle sezioni, hanno per solito forma rotondeggiante o leggermente ovale; talvolta però possono osservarsene alcune di forma irregolare (Fig. 7). Notansi ancora delle fessure a forma di T o di Y come se una pressione esterna si fosse esercitata su due o tre punti di una ciste rotondeggiante e ne avesse ravvicinate le pareti.

---

(1) Le cisti asportate furono indurite o in bicromato di potassa, o in soluzione osmio-cromica o in acido picrico; colorite con carmino all'allume, o con carmino borico, o con ematossilina, e chiuse in paraffina, furono sezionate col microtomo a slitta. — Le serie di sezioni successive vennero fissate ordinatamente sui vetri porta-oggetti.

Nell'epidermide, in corrispondenza della ciste (Fig. 5, 6), (e qualche volta ancora in altri punti del bordo cigliare ove non esistono cisti), notasi spesso una bella vescicola che presenta rassomiglianza colle vescicole che si hanno in seguito a scottatura (Biesiadetzki), e con quelle che talvolta trovansi nell'epitelio della cornea di occhi glaucomatosi (Tartuferi).

Queste vescicole giacciono nella parte più superficiale dello strato mucoso o immediatamente sopra ad essó. Sono perciò limitate *profondamente* dalle cellule di questo strato, *superficialmente* o da poche cellule del medesimo, insieme agli elementi degli strati granuloso, lucido e corneo, ovvero da questi ultimi tre strati solamente.

Nella cavità delle vescicole osservansi cellule epiteliali stirate e trasformate come in filamenti o sottili lamelle di forme irregolari, diversissime. Nel loro fondo giace una sostanza albuminoide coagulata, quasi omogenea, che tingesi appena pallidissimamente col carmino.

Una simile sostanza può osservarsi pure nel connettivo posto tra la ciste e l'epidermide; esso anzi non di rado mostrasi edematoso.

Le papille cutanee in corrispondenza delle cisti sono scomparse (Fig. 4, 5, 6), appiattite, per la pressione su loro esercitata dalla ciste, come avviene in altre cisti sottocutanee (*milium*, Fig. 10), nel *clavus*, ecc.

Dall'esame di serie di sezioni successive di cisti tanto se incipienti quanto se bene sviluppate, si vede chiaramente che esse derivano dalle glandole di Moll. Di fatti, in mezzo a sezioni della porzione secernente del tubo di queste glandole, normale o quasi per ampiezza, troviamo una porzione di tubo molto dilatato (Fig. 2), la quale sempre più dilatandosi, finisce per costituire, nelle sezioni successive, la ciste (Fig. 3). Quando questa è per finire, tornano a vedersi, insieme alla sua cavità, porzioni di tubo glandolare normale, o quasi, per ampiezza. Talvolta però la ciste trovasi presso l'estremità cieca del tubo glandolare, ed allora si appuntisce verso questa.

La ciste adunque è dovuta all'ectasia di una porzione limi-

tata del tubo glandolare; al davanti e al di dietro dell'ectasia il calibro di questo è normale o leggermente aumentato. La cavità della ciste comunica *liberamente* con la cavità della restante porzione di tubo non ectasico della glandola da cui deriva (Fig. 2, 3, 4, 5, 6).

Oltre che da queste osservazioni la derivazione delle cisti trasparenti dalle glandole di Moll è dimostrata anche dal fatto che nella sua parete ritroviamo tutti gli elementi morfologici propri e caratteristici della porzione secernente di queste glandole.

La parete della ciste, a seconda di quello che io ho veduto, è formata essenzialmente e costantemente da due specie di cellule differenti per la loro natura, per la loro forma e per la loro derivazione. Queste cellule formano due strati, uno *interno*, l'altro *esterno*, ben distinguibili in ogni ciste da me esaminata. Oltre questi due strati possiamo anche osservare, ma raramente, al di fuori dello strato esterno una linea di contorno che può ricordare la membrana propria delle glandole di Moll, e cellule connettive adiacenti a questa linea che ricordano il rivestimento connettivo di dette glandole.

Strato interno della parete della ciste. — Gli elementi che costituiscono questo strato derivano dalle cellule glandolari della porzione secernente del tubo della glandola di Moll in cui la ciste si sviluppò.

In alcune cisti troviamo, in alcuni punti, conservata la forma prismatica normale di queste cellule; per solito però esse, in seguito alla pressione che il contenuto della ciste su loro esercita, divengono più corte o appiattite, precisamente come osserviamo nelle glandole di palpebre normali dell'*adulto*. Quando le cellule glandolari hanno forma appiattita, il loro protoplasma, in luogo di essere granuloso come normalmente, è quasi omogeneo e fortemente rinfrangente, i loro nuclei sono deformati ed assumono una tinta intensa colla coloritura carminica.

Lo strato in discorso risulta per solito di un solo ordine

di elementi; altre volte invece, in alcuni punti, questi sono disposti in due o tre ordini (Fig. 15), e quivi non è raro osservare figure cariocinetiche. Le cellule superficiali hanno spesso, in tal caso, una cupola protoplasmatica che caratterizza la loro forma prismatica fondamentale.

I rialti formati da questi punti nei quali esiste proliferazione cellulare, presentano una lontana rassomiglianza con quelle creste che osservansi nelle glandole otricolari cutanee del *vespertilio murinus* L. (1).

Il nucleo di queste cellule epiteliali della parete cistica, anche in pezzi trattati con differenti reagenti, mostra spesso quell'alterazione comunissima, per la quale esso appare come diviso in una parte colorata scodellare e in una parte sferica chiara.

Noterò da ultimo che lo strato in discorso può essere separato dal sottostante per l'interposizione di una sostanza albuminoide, omogenea, chiara, come si osserva nei tubi delle glandole di Moll in seguito ad irritazione (Fig. 23).

Strato esterno della parete della ciste. — Gli elementi di questo strato derivano dalle cellule fusate (2) della glandola di Moll, in cui formossi la ciste, e talvolta, benchè di rado, essi conservano esattamente la forma normale, possono essere normali anche per dimensioni, ovvero ingrossati precisamente come osserviamo in seguito ad irritazione (Fig. 23).

Il più spesso però sono modificati nella loro forma: l'ele-

---

(1) Tartuferi, « Le glandole di Moll, » ecc., p. 31.

(2) Le cellule fusiformi (Fig. 27) della porzione secernente del tubo delle glandole di Moll hanno, come dimostrai (*), il loro nucleo non centrale, ma nella loro faccia interna (Fig. 26, *B*) il loro protoplasma è omogeneo, chiaro, piuttosto rifrangente.

Sulla natura di questi elementi che derivano dal foglietto esterno e che trovansi pure nelle glandole ceruminose, nelle glandole sudoripare, nelle glandole otricolari cutanee del *Vespertilio murinus*, non esiste perfetta concordanza di opinioni. I più le ritengono *fibro-cellule muscolari*.

(*) Tartuferi, « Le glandole di Moll studiate nelle palpebre dell'uomo e degli altri mammiferi e comparate alle tubolari cutanee ». (*Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. IV, N. 5).

mento continua ad essere fusiforme, ma è più corto del normale; la sostanza cellulare conserva quella chiarezza che è a lei propria, il nucleo è divenuto centrale (Fig. 13). Questa modificazione può esagerarsi, ed allora l'elemento divenuto cortissimo, è costituito da un nucleo ovale alla cui estremità apparisce, sotto forma di appendici coniche, la sostanza cellulare (Fig. 19).

Infine, può perdersi anche questo residuo della primitiva forma fusata e la cellula apparire poliedrica, ma ad angoli un poco arrotondati. Il nucleo è rotondeggiante, il protoplasma si mantiene chiaro (Fig. 20).

Osservando questo strato a piatto si possono grado a grado seguire tutte queste modificazioni.

Nei punti nei quali queste avvengono, gli elementi sono stipatissimi (Fig. 14, 15, 19, 20) e la loro moltiplicazione ci viene attestata dalle figure cariocinetiche che quivi si osservano (Fig. 14).

Lo strato in discorso risulta per solito di un solo ordine di cellule (Fig. 13, 15), le quali possono essere o fusiformi (Fig. 13), o poliedriche ad angoli smussati (Fig. 15); non di rado però lo troviamo risultare di più ordini di elementi (Fig. 14), questi, in tal caso, hanno quasi tutti forma irregolarmente rotondeggiante, ed alcuni hanno i loro nuclei in scissione indiretta.

Contenuto delle cisti. — Incidendo le cisti nel vivente, ne esce fuori una gocciolina di liquido limpido.

Osservando sezioni di cisti non aperte ed indurate con acido picrico, nella loro cavità troviamo un detrito granuloso e qualche cellula linfoide.

Nei pezzettini di bordo cigliare asportati, oltre le cisti qui sopra descritte, esistono anche delle glandole di Moll, di cui alcune possono considerarsi come normali, altre invece presentano alterazioni uguali a quelle che possiamo sperimen-

talmente ottenere (1) irritando leggermente dette glandole. Queste alterazioni sono le seguenti:

1° Cellule glandolari molto allungate, ipertrofiche (*Confronta Fig.* 16, *cellule ipertrofiche*, *con Fig.* 18, *cellule normali per grandezza*); nel loro protoplasma si vedono distintissimamente serie regolari, longitudinali di granulazioni (*Vedi Fig.* 16. *Le serie di granulazioni sono state copiate dal litografo inesattamente*).

Sperimentalmente, già dopo 24 ore otteniamo nelle glandole di Moll, con una semplice incisione, identiche alterazioni.

Quest'ipertrofia delle cellule glandolari può, in alcuni punti, raggiungere forti proporzioni (Fig. 17), e quivi troviamo nuclei molto ingrossati e gruppi di nuclei appartenenti probabilmente ad un solo elemento cellulare.

2° Cilindri reticolati di sostanza colloide nell'interno del tubo glandolare (Fig 18). La sostanza che li costituisce si continua senza demarcazione con il protoplasma delle cellule glandolari (Fig. 22).

Questi cilindri sono eguali a quelli che possiamo ottenere sperimentalmente con una semplice incisione dopo 2-7 giorni (Fig. 23, 24).

Nei punti ove questi cilindri sono in via di formazione, le cellule glandolari sono fortemente granulose per serie *longitudinali* di grossi granuli. L'apice della cellula (2) si continua con un'appendice conica o clavata, costituita da una sostanza omogenea delle stesse apparenze di quella che costituisce i cilindri. Il rigonfiamento poi della clava è chiarissimo (Fig. 21. — *Anche qui il litografo copiò inesattamente le serie longitudinali di granuli*). Probabilmente i cilindri

(1) Tartuferi, « Sulla patologia delle glandole meibomiane e delle glandole tubolari del bordo libero delle palpebre ». (*Gazzetta delle Cliniche*, V. 17, N. 42).

(2) La cellula glandolare normale delle glandole di Moll è piramidale ed in essa può distinguersi: un terzo basale contenente il nucleo; un terzo medio granuloso; un terzo che ne costituisce l'apice, chiaro, omogeneo. In condizioni normali all'apice della cellula possiamo osservare le sfere di sos. colloide) di secrezione in differenti gradi d'isolamento.

reticolati si formano per la fusione fra loro di queste appendici esistenti agli apici delle cellule glandolari.

3° Cellule fusate ipertrofiche (Fig. 18), non però così ingrossate come possiamo ottenere sperimentalmente (Fig. 23. — *Questa figura non rappresenta la massima ipertrofia che sperimentalmente può ottenersi*).

4° Formazione di una sostanza omogenea, chiara, interposta tra le cellule fusate e le glandolari (Fig. 17, 18), come con una non forte irritazione possiamo ottenere sperimentalmente dopo 6 o 7 giorni (Fig. 23).

Questa sostanza albuminoide si osserva talvolta anche in alcune cisti e separa allora lo strato interno dallo strato esterno della parete di queste.

Per ragioni che per brevità ommetto, io sono portato a considerare tutte le esposte alterazioni come espressione di una irritazione *primitiva* delle glandole.

2° Caso.

Saccà Giuseppina, di 41 anno, di Messina, si presentò al dispensario della clinica al principio dell'anno 1884.

Vent'anni indietro l'ammalata si avvide che nel bordo cigliare di una palpebra inferiore (non rammenta quale), esisteva una piccola rilevatezza grossa quanto una testa di spillo, indolente e dello stesso colorito della cute circostante. In seguito si svilupparono altri tumoretti simili. Punti questi ripetutamente dai medici del paese, davano uscita ad un liquido i cui caratteri la malata non sa precisare. Decorso un tempo più o meno lungo dalla puntura i tumoretti si riproducevano.

Ora si osservano nel bordo cigliare della palpebra inferiore dell'occhio sinistro due cisti, una di colorito tendente al bluastro, un'altra bilobata.

Nel bordo cigliare della palpebra inferiore dell'occhio destro si osserva una sola ciste che, incisa con un coltellino di Graefe, dette uscita ad un liquido come mucoso, giallo.

Riveduta l'ammalata dopo circa tre mesi, ed avendo notato che la ciste incisa accennava a riprodursi, asportai la parete anteriore dell'altra ciste.

Esame anatomo-patologico (1).

In sezioni verticali la parete della ciste si vede costituita (Fig. 25) di due ordini di cellule.

Le cellule superficiali (epiteliali) sono prismatiche, corte, a protoplasma leggermente granuloso, con processi basilari lamellari che si insinuano tra le cellule profonde e che arrivano al connettivo sottostante.

Le cellule profonde sono rotondeggianti, hanno meno protoplasma delle superficiali, e questo è omogeneo, chiaro. I loro nuclei sono rotondi, leggermente ovali.

Osservando a piatto la parete della ciste, vediamo un mosaico a linee rette, sottili, ben nette, date dai limiti delle cellule epiteliali, e al disotto di esso si osserva lo strato delle cellule profonde le quali, benchè a contatto le une delle altre, pure non hanno i loro limiti così angolosi come quelli delle cellule superficiali.

L'immagine che qui si ha è uguale a quella dello strato esterno della parete delle cisti della Batteato.

La conoscenza delle profonde modificazioni delle cellule fusate che acquistai collo studio delle cisti del caso precedente, mi fa ora ritenere quasi certo, non ostante che non abbia qui potuto osservare, per scarsezza di materiale, forme intermedie molto dimostrative, che anche nella Saccà le cellule profonde della parete cistica provengono dalle cellule fusate.

Riassumendo i reperti avuti, possiamo dire:

. Che la parete delle cisti trasparenti del bordo cigliare risulta fondamentale di due strati formati da due specie di cellule differenti tra loro per forma, per natura, per derivazione;

---

(1) Il pezzetto asportato fu indurito in bicromato di potassa e successivamente in alcool.

Che le cellule dello strato interno sono prismatiche più o meno corte, il loro protoplasma è granuloso;

Che le cellule dello strato esterno sono o fusiformi o poliedriche ad angoli arrotondati; il loro protoplasma è omogeneo, più chiaro di quello delle precedenti;

Che la parete delle cisti si forma per scissione indiretta dei nuclei delle cellule glandolari e delle cellule fusiformi della porzione secernente del tubo della glandola di Moll in cui si sviluppano;

Che, avuto riguardo alle diverse forme e al vario numero delle serie degli elementi che possono costituire la parete cistica, questa può risultare costituita (come nei casi da me osservati), nei seguenti differenti modi:

1°	*Strato interno*	— Un solo ordine di cellule glandolari prismatiche	Conservanti la forma normale che hanno nelle glandole di Moll.
	Strato esterno	— Un solo ordine di cellule fusiformi	
2°	*Strato interno*	— Un solo ordine di cellule glandulari corte o lamellari	Fig. 13.
	Strato esterno	— Un solo ordine di cellule fusiformi .	
3°	*Strato interno*	— Un solo ordine di cellule glandolari corte o lamellari.	Fig. 25.
	Strato esterno	— Un solo ordine di cellule irregolarmente poliedriche	
4°	*Strato interno*	— Un solo ordine di cellule glandolari	Fig. 14.
	Strato esterno	— Più ordini di cellule irregolarmente poliedriche	
5°	*Strato interno*	— Più ordini di cellule glandolari . .	Fig. 15.
	Strato esterno	— Un solo ordine di cellule irregolarmente poliedriche	

Che infine lo *strato interno* della parete delle cisti è di *natura epiteliale*, lo *strato esterno*, qualora si accetti l'opinione della maggior parte degli anatomici sul significato delle cellule fusiformi delle glandole di Moll, sarebbe di *natura muscolare*.

Fatti che dimostrano che le cisti trasparenti del bordo cigliare derivano dalle glandole di Moll.

Questa derivazione è dimostrata:

1° Dall'esame di serie di sezioni successive di cisti incipienti, come vedemmo nella Batteato;

2° Dall'esistere nella parete della ciste gli elementi propri caratteristici della porzione secernente del tubo delle glandole di Moll;

3° Dalla sede delle cisti. Nel bordo cigliare non esistono che le glandole di Moll e le piccole glandole sebacee dei follicoli piliferi delle ciglia. Nella Batteato, mentre da un lato possiamo seguire lo sviluppo dalle cisti delle glandole di Moll, dall'altro lato le piccole glandole sebacee che trovansi nei pezzettini asportati mostransi normali senza il menomo accenno di trasformazione in cisti. Oltre di ciò, contro la supposta derivazione delle cisti trasparenti del bordo dalle glandole sebacee stanno i fatti seguenti.

Fatti che impediscono di accettare l'ipotesi che le cisti trasparenti possano provenire dalle glandole sebacee.

L'osservazione diretta della formazione delle cisti trasparenti dalle glandole di Moll e gli altri fatti qui sopra esposti, se pongono fuori di contestazione questo modo di formazione delle cisti, non valgono però del pari ad escludere che esse possano (come alcuno potrebbe supporre), oltre che dalle dette glandole, provenire anche dalle glandole sebacee dei follicoli delle ciglia. Debbo perciò esporre qui i fatti che, a mio parere, stanno contro questa supposta derivazione.

Dai reperti esposti risulta concordemente che la cellula epiteliale che tappezza la cavità cistica è fondamentalmente *prismatica*, ed ha i caratteri delle cellule prismatiche degli epiteli glandolari.

Che la cellula sebacea possa subire, per una causa qualunque, tale modificazione morfologica e funzionale, non è oggi conosciuto, anzi, contro tale trasformazione stanno fatti di anatomia patologica e di patologia sperimentale i quali dimostrano che l'epitelio delle glandole sebacee, tanto nella formazione delle cisti quanto in seguito ad irritazioni diversissime, si trasforma costantemente in pavimentoso stratificato, mai in *cilindrico*.

Fatti di anatomia patologica. — Se esaminiamo le cisti che provengono indubbiamente dalle glandole sebacee, troviamo un epitelio pavimentoso stratificato.

Così, ad esempio, nel *milium* (Fig. 10), abbiamo cellule profonde con scarso protoplasma, con nuclei allungati per solito perpendicolari alla parete cistica, cellule medie poliedriche o losangiche, cellule superficiali epidermoidali. Nelle cellule superficiali osservansi granuli di eleidina. Il contenuto del *milium* consiste in gran parte in un ammasso di squame epidermoidali.

Così ancora, epitelio pavimentoso stratificato osserviamo nelle cisti che esistono talvolta nelle glandole del Meibomio.

Fatti di patologia sperimentale. — Con differenti stimoli e di varia intensità (ferita, ferita successivamente cauterizzata, cauterizzazioni con differenti sostanze, svuotamento, filo, ecc.), irritai (1) l'epitelio delle glandole sebacee (glandole sebacee dei follicoli piliferi, glandole meibomiane), e costantemente osservai nella cellula glandolare la stessa deviazione morfologica e funzionale: *essa non subisce più il fisiologico processo involutivo di degenerazione grassa, ma compie un processo evolutivo verso il tipo epidermoidale; l'epitelio glandolare si trasforma così in pavimentoso stratificato.*

---

(1) Tartuferi, « Sulla patologia delle glandole meibomiane e delle glandole tubolari del margine libero delle palpebre ». (Dal Laboratorio di Patologia Generale della R. U. di Torino). — (*Osservatore, Gazzetta delle Cliniche*, N. 39, 1881, Torino).

Tentai inoltre di ottenere sperimentalmente la formazione di cisti dalle glandole sebacee (glandole del Meibomio), occludendone i canali escretori con un'ansa di filo munita di piccoli anelli di vetro passata attraverso le palpebre in prossimità del bordo libero. Non ostante i numerosi esperimenti fatti ebbi sinora risultati negativi. Invece potei ottenere la formazione di cisti dalle glandole meibomiane innestando sotto la pelle di un animale (coniglio) parte della porzione tarsea di una sua palpebra appena escisa, privata della pelle e dopo raschiato l'epitelio congiuntivale. Quando l'innesto attecchisce si ottiene la trasformazione del pezzo innestato in cisti ad una sola cavità (Fig. 12), o multiloculari (Fig. 11). Nella parete della ciste, per un tratto maggiore o minore, si trovano gli acini meibomiani che versano il loro prodotto di secrezione nella cavità cistica. L'epitelio della ciste nei tratti al disopra degli acini e nei tratti a loro intermedi, punti questi nei quali non può mettersi in dubbio la sua derivazione dell'epitelio sebaceo, è pavimentoso stratificato, e le cellule superficiali hanno granuli di eleidina, precisamente come vedemmo nelle cisti che indubbiamente provengono dalle glandole sebacee.

Questi fatti mi sembrano sufficienti per ritenere come non accettabile l'*ipotesi* che le cisti del bordo cigliare possano provenire dalle glandole sebacee.

Fatti che impediscono di accettare l'ipotesi che le cisti trasparenti dell'orlo cigliare abbiano origine dalle glandole sudoripare.

Le cisti trasparenti trovansi nella zona d'impianto delle ciglia, e qui, non esistendo glandole sudoripare, non possono evidentemente da queste provenire.

Nella zona d'impianto delle ciglia non troviamo che le glandole sebacee dei follicoli piliferi e le glandole di Moll, le quali ultime sono ben differenti per i loro caratteri anatomici, per i rapporti che assumono co' follicoli piliferi e per la qualità del loro secreto dalle glandole sudoripare comuni.

Nè, d'altra parte, ho alcun fatto per ritenere che gli oftalmologi che hanno supposto che le cisti del bordo provengono dalle glandole sudoripare, abbiano considerate come tali le glandole di Moll; del resto la conoscenza di queste glandole risale a molti anni indietro.

Patogenesi delle cisti trasparenti.

Gli oftalmologi che ammettono che le cisti trasparenti provengono dalle glandole sudoripare, suppongono che esse si formino per otturamento del canale escretore di queste glandole, e le considerano quindi come *cisti per ritenzione.*

Benchè questa ipotesi possa oggi sembrare, dopo dimostrata la derivazione delle cisti trasparenti dalle glandole di Moll, fornita di maggiore verosimiglianza, poichè in queste glandole esisterebbe uno speciale ordine di cause predisponenti per la loro formazione (1), pure dessa è ben lungi ancora dal potersi ritenere come dimostrata. Anche i risultati delle ricerche fatte nella Batteato (l'unico caso nel quale, a mia conoscenza, fu esaminata oltre la parete delle cisti, pezzettini del bordo cigliare), non ci permettono a tal proposito dedurre alcun che di positivo.

---

(1) La densità della secrezione delle glandole di Moll, costituita in gran parte da un detrito finamente granuloso con piccole sfere di sostanza colloide, pallide, poco rifrangenti, e la sproporzione del calibro del tubo escretore rispetto a quello del tubo secernente (Fig. 28), sono condizioni che rendono difficile l'espulsione del secreto glandolare. Questa difficoltosa espulsione del secreto è dimostrata dall'osservazione che nell'adulto reperto comune è il trovare dilatato il tubo glandolare, specialmente nel punto ove termina la sua porzione secretoria e comincia la escretoria (Fig. 29). Solo nel bambino, possiamo dire, troviamo tubi glandolari non dilatati, e ciò per il breve funzionare della glandola; nel fanciullo già le cellule glandolari sono divenute un poco più corte, e anche nel giovane possono essere molto appiattite per la compressione subita dal secreto che non può facilmente essere fuori espulso.

Questi due fatti adunque, la densità della secrezione e la sottigliezza del tubo escretore rispetto al secretorio, potrebbero costituire due cause predisponenti allo sviluppo delle cisti trasparenti, se queste, come si opina, rientrassero nella categoria delle cisti per ritenzione.

Supponendo difatti che le cisti della Batteato siano *cisti per ritenzione*, esse non potrebbero essersi formate che in due modi:

o per *obliterazione* } del tubo glandolare.
o per *oblurazione* }

I. — *Per obliterazione.*

L'obliterazione potrebbe essere stata prodotta, nel caso della Batteato, dalla cicatrizzazione delle pustole del vaiuolo. — Come è noto (1), le pustole che si formano nei bordi palpebrali si sviluppano quasi esclusivamente nei follicoli piliferi delle ciglia, i quali restano così in gran parte distrutti (per la Batteato vedi l'esame obbiettivo).

E siccome le glandole di Moll sono adiacenti non solo ai follicoli delle ciglia, ma il loro imbuto terminale ha l'orifizio cutaneo comune con quello del follicolo (Fig. 28, 30), così, per tali intimi rapporti, il tessuto cicacitrizio sviluppatosi nella guarigione delle pustole avrebbe potuto, per la sua retrazione, aver compromesso la permeabilità dei canali delle glandole di Moll. Ed in alcuni punti, ed anche attorno ad alcune cisti, troviamo in verità il connettivo del bordo cigliare non normale ma molto compatto e risultante di grossi fasci connettivi stipatissimi.

Ma non mi sembra che così possa essere avvenuto:

1° Perchè tutto il tubo glandolare dovrebbe essere trasformato in ciste una volta che la cavità di questa comunica liberamente col lume della porzione del tubo glandolare non ectasica; che il contenuto della ciste, anche se incipiente, è liquido, ed una volta che il connettivo del bordo cigliare presenta uguali caratteri attorno alla ciste e attorno alla restante porzione del tubo glandolare non ectasica e colla ciste liberamente comunicante;

2° Perchè, se attorno ad alcune cisti troviamo un connet-

(1) Michel (Graefe u. Saemisch, *Handb.*, T. IV).

tivo denso, compatto, che ci attesta la cicatrizzazione della pustola quivi avvenuta, in altri punti invece, attorno ad altre cisti, questo connettivo è più o meno lasso, normale;

3° Perchè, se le cisti fossero realmente dovute alla obliterazione dei canali glandolari per le cicatrici vaiuolose, esse verosimilmente si sarebbero dovute sviluppare molto prima. La Batteato ebbe il vaiuolo all'età di 5 mesi, e le cisti non apparvero che all'età di 17 anni. Nè può supporsi, trattandosi di una giovane che curava tanto la cosmesi da sottoporsi a ripetute operazioni, che le cisti fossero per così lungo spazio di tempo passate inosservate a lei ed ai suoi parenti.

II. — *Per obturazione.*

Non ostante che le cisti fossero sezionate completamente, pure non potei trovare tracce nè dei canali escretori, nè degli imbuti terminali delle glandole di Moll in cui esse si erano rispettivamente sviluppate. Se realmente trattisi qui di una scomparsa di queste parti della glandola, io non oso affermarlo fondandomi su questo sol caso e sul materiale relativamente scarso avuto a mia disposizione; debbo quindi astenermi dal dare a questo fatto alcun valore nella patogenesi delle cisti. Nè valore del pari possiamo dare all'otturamento (1) degli imbuti terminali delle glandole di Moll esistenti tra le cisti ne' pezzettini di bordo cigliare asportati, poichè il tubo di queste glandole è normale per ampiezza, nè, d'altra parte, nulla ci attesta che queste glandole con imbuto otturato avrebbero in seguito dato luogo a formazione di cisti.

Contro l'ipotesi di un *semplice* otturamento come causa *unica* delle cisti starebbero, almeno nel caso della Batteato, i caratteri di queste. Le cisti, come vedemmo, consistono in un'ectasia di una porzione *limitata* del tubo glandolare, men-

(1) Gli imbuti sono nel loro orifizio cutaneo obturati da uno zaffo di squame epidermoidali concentriche derivanti da un'esagerata desquamazione del loro epitelio pavimentoso stratificato. — Quest'alterazione è verosimilmente conseguenza della stessa causa che produsse le alterazioni notate nella porzione secernente del tubo glandolare (Fig. 13, 14).

tre invece, verificandosi l'ipotesi suesposta, dovremmo trovare una dilatazione diffusa a tutto il tubo della glandola, essendochè il lume delle porzioni di questa non ectasiche comunica liberamente colla cavità della ciste; il contenuto della ciste, anche se incipiente, è liquido, ed il connettivo che trovasi attorno alla ectasia ha gli stessi caratteri di quello che esiste attorno alla porzione di tubo non ectasica, in modo che non può supporsi che esso, per differenza di densità, abbia in un punto permesso, in altro impedito lo svilupparsi della ciste.

Spiegazione delle Figure.

Le Figure 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 furono disegnate ad un ingrandimento di circa 24 diametri col prisma, come tutte le altre.

Le Figure 16, 17 e 18 furono disegnate coll'oggettivo N. 7, Hartnack, oculare 3, tubo chiuso, all'altezza del piede del microscopio.

Le Figure 13, 14, 15, 19, 20, 21, 22 e 23 furono disegnate col N. 9, immersione Hartnack, oc. 3, t. c., altezza del piede del microscopio.

Le seguenti lettere hanno in tutte le figure lo stesso significato:

E, epidermide. — *O*, ciste. — *S N*, sezione della porzione secernente del tubo di una glandola di Moll normale per ampiezza. — *S D*, sezione della porzione secernente del tubo dilatato di una glandola di Moll. — *I T*, imbuto terminale di una glandola di Moll. — *V*, vescicola esistente nell'epidermide. — *F*, fibre muscolari striate del muscolo del Riolano. — *P E*, tubo escretore di una glandola di Moll.

Le Figure 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 sono tolte dalle sezioni delle cisti asportate alla Batteato.

Fig. 1. — Caso tipico di cisti trasparenti del bordo cigliare (Batteato).

Fig. 2 e 3. — Ciste trasparente in via di sviluppo (da una serie di sezioni della medesima):

Fig. 2. — Sezione della ciste nel suo principio, *C I*; nelle sezioni successive la cavità della ciste comunicava col lume dei tubi glandolari a lei adiacenti, e perciò appartenenti alla stessa glandola di Moll in cui svilupposi la ciste.

Fig. 3. — Come sopra, nel suo mezzo.

Fig. 4, 5 e 6. — Ciste trasparente ben sviluppata (da una serie di sezioni successive della medesima):

Fig. 4. — Sezione della ciste quando comincia ad essere ben sviluppata.

Fig. 5. — Sezione della ciste nel punto ove raggiunge il suo massimo volume. — I tubi *S D* appartengono alla glandola in cui la

ciste si è sviluppata; nelle sezioni successive si vede il loro lume comunicare colla cavità della ciste.

Fig. 6. — Sezione della ciste presso la sua terminazione.

Fig. 7. — Ciste trasparente di forma irregolare.

Fig. 8 e 9. — Porzione escretoria e imbuto terminale molto dilatato di una glandola di Moll (da una serie di sezioni successive). — L'orifizio di questo imbuto si vede nelle sezioni successive otturato da uno zaffo di squame epidermoidali.

Fig. 10. — Immagine di una sezione di *milium* che trovavasi presso il bordo cigliare della palpebra inferiore:

1° Sezione trasversa di un follicolo pilifero (probabilmente di un ciglio);

2° Ammasso di squame epidermoidali;

3° Epitelio pavimentoso stratificato che forma il rivestimento interno della ciste.

Fig. 11 e 12. — Innesti sottocutanei di parte della porzione tarsea di una palpebra di coniglio. — Esaminati dopo 40 giorni. — Cisti nelle quali si trasformano i pezzi innestati, un poco ingrandite, sezioni trasverse.

Fig. 13. — Sezione verticale della parete di una ciste trasparente ben sviluppata:

1° Strato interno della parete della ciste dato da cellule glandolari (della porzione secernente del tubo della glandola di Moll da cui formossi la ciste) appiattite dalla pressione;

2° Strato esterno della parete della ciste data dalle cellule fusiformi (fibro-cellule muscolari) della glandola di Moll da cui essa deriva;

3° Linea che ricorda la membrana propria del tubo glandolare;

4° Tessuto connettivo del bordo cigliare.

Fig. 14. — Sezione verticale di un punto della parete della piccola ciste incipiente della fig. 3.

1°, 3° e 4° Come nella fig. 13.

2° Strato interno della parete della ciste, costituito da un duplice strato di cellule in parte fusiformi, in parte rotondeggianti, derivanti dalle cellule fusiformi (fibro-cellule muscolari) del tubo della glandola di Moll da cui si sviluppò la ciste; a destra vedesi una figura cariocinetica.

Fig. 15. — Sezione verticale della parete di una ciste ben sviluppata:

1° Strato interno della parete della ciste risultante in parte di due ordini di cellule derivanti dalle cellule glandolari, di cui alcune delle superficiali conservano chiaramente la forma; a destra figura cariocinetica;

2° Strato interno della parete cistica dato da uno strato di cellule rotondeggianti a protoplasma chiaro, derivanti dalle cellule fusiformi (fibro-cellule muscolari);

3° e 4° Come nella Fig. 13.

Fig. 16. — Sezione trasversa di un tubo (porzione secernente) di una glandola di Moll un poco dilatato:

1° Cellule glandolari ipertrofiche;

2° Nuclei delle cellule fusiformi (fibro-cellule muscolari);

3° Membrana propria della glandola;

4° Nuclei delle cellule piatte connettive che formano il rivestimento più esterno del tubo glandolare.

FIG. 17. — Sezione trasversa e in parte leggermente obbliqua del tubo (porzione secernente) di una glandola di Moll un poco dilatato:

1° Gruppo di 4 nuclei appartenenti probabilmente ad una sola cellula. — Le cellule glandolari sono ipertrofiche ed alcune hanno nuclei giganteschi;

2°' Cellule fusiformi (fibro-cellule muscolari) vedute quasi longitudinalmente;

2°, 3° e 4° Come nella Fig. 16.

Le cellule glandolari sono separate dalle cellule fusiformi da una sostanza chiara: *

FIG. 18. — Sezione del tubo (porzione secernente) di una glandola di Moll, con cilindro reticolato (5) nel suo interno:

1° Cellule glandolari quasi normali per dimensioni;

2°, 2°', 3°, 4° e * Come nelle Fig. 16 e 17.

FIG. 19 e 20. — Elementi cellulari dello strato esterno della parete cistica derivanti da moltiplicazione delle cellule fusiformi del tubo della glandola di Moll da cui la ciste formossi.

FIG. 21. — Cellule glandolari del tubo (p. s.) di una glandola di Moll ripieno in parte da un cilindro reticolato:

A appendici coniche. — *B* appendici clavate che esistono all'apice delle cellule glandolari. — *L* lamelle basilari delle cellule glandolari che si insinuano fra le cellule fusiformi e raggiungono la membrana propria. Le granulazioni sono disposte in serie longitudinali, qui mal ritratte dal litografo, come anche nelle figure 16, 17 e 22.

FIG. 22. — Cellule glandolari di un tubo (p. s.) di una glandola di Moll, nel cui lume esiste un cilindro reticolato come nelle figure 18 e 24.

La sostanza colloidea del cilindro (*R*) si continua, senza demarcazione, con quella che costituisce l'apice delle cellule glandolari — M: metà interna delle cellule fortemente ingrossata, chiara, granulosa.

FIG. 23. — Majale. — Porzione secernente del tubo di una glandola di Moll 7 giorni dopo che fu irritata con una incisione. Oculare N. 3, Verick, ob. N. 5, Hartnack, prisma s. t.; tubo chiuso; sezione trasversa:

1° Nuclei delle cellule connettive del rivestimento esterno del tubo glandolare;

2° Cellule fusiformi ipertrofiche. — In esse si vede chiaramente la posizione che il nucleo ha anche normalmente;

3° Sostanza chiara interposta tra le cellule fusiformi e le glandolari;

4° Membrana propria.

5° Cilindro colloideo che ottura il lume del tubo.

FIG. 24. — Cane. — Porzione secernente del tubo di una glandola di Moll, due giorni dopo che fu irritata con una incisione. — Ingrandimento come nella Fig. 23. — Sezione longitudinale:

1° e 4° Come alla Fig. 23;
2° Cellule fusiformi normali;
3° Cilindro colloideo reticolato;
5° Cellule glandolari.

FIG. 25. — Saccà. — Grosse cisti trasparenti del bordo cigliare:
1° Elementi dello strato esterno della ciste;
2° Id. interno id.
4° Connettivo del bordo cigliare.

FIG. 26. — Majale. — Acido osmico ($^1/_{50}$) a fresco; macerazione per 7 mesi nel bicromato di potassa (2 $^0/_0$), isolamento; glicerina formicata × $^{420}/_1$:
A, cellula fusiforme di una glandola di Moll, normale, isolata e osservata un poco obliquamente:
1° Corpo della cellula;
2° Espansioni chiare, sottilissime, membraniformi, per le quali questi elementi si imbricano vicendevolmente fra loro;
B, la cellula precedente osservata di fianco.

FIG. 27. — Fanciullo di 8 anni. — Glandola di Moll, normale. — Bicromato; sezione; soluzione osmica ($^1/_{10000}$), glicerina formicata × $^{420}/_1$. — Cellule fusiformi normali (fibro-cellule muscolari secondo gli anatomici).

FIG. 28. — Bambino di 16 mesi. — Glandola di Moll, normale, della palpebra superiore × $^{36}/_1$:
A, convoluto del tubo secernente, in cui si vede la sua inflessione fondamentale sigmoidea. — *B*, canale escretore. — *C*, imbuto terminale che ha il suo orificio comune con quello di un follicolo pilifero di ciglio. — *D*, ciglio.

FIG. 29. — Uomo di 80 anni. — Glandola di Moll, della palpebra superiore × $^{36}/_1$.
Il tubo secernente è molto dilatato in vicinanza del canale escretore.

FIG. 30. — Uomo di 67 anni. — Glandola di Moll della palpebra superiore × $^{36}/_1$.
Tutto il tubo secernente è fortemente e irregolarmente dilatato.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 3.

INTORNO LA GENESI DEL BOTHRIOCEPHALUS LATUS

(BREMSER)

E LA SUA FREQUENZA IN LOMBARDIA

DEL DOTTOR

Ernesto PARONA

Medico Primario Direttore dell'Ospitale Fate-Bene-Fratelli in Milano (1)

(Tav. II).

Lo studio del massimo fra i cestodi dell'uomo, il Botriocefalo l., è interessante al medico sotto il triplice riguardo della geografia elmintologica, della patologia e dell'igiene; è importantissimo al zoologo per l'oscurità in cui si avvolge la storia dello sviluppo dell'elminto.

Constatata, come già feci conoscere altrove (2), la frequenza grandissima del botriocefalo l. nel territorio di Varese, mi sorse in animo di studiare la controversa eziologia dell'elminto, e d'indagare le cagioni della forma quasi endemica di questa infezione nel Varesotto, contornato da paese in cui, se il botriocefalo l. fu riscontrato, non cessa di essere rarissimo.

È opportuno riflettere dapprima alle condizioni topografiche

---

(1) Una Nota preventiva sul tema comunicava nella seduta 1° luglio ult. sc. del R. Istituto Lombardo di Scienze e Lettere (Vedi *Rendiconto*, Serie II, Vol. XIX, fasc. XIV).

(2) Parona E., « I. — Tre casi di *bothriocephalus l.*, di cui uno triplice ». (*L'Osservatore*, *Gazzetta delle Cliniche di Torino*, 1880).

« II. — Intorno ai cestodi, e massime del *bothriocephalus l.*, raccolti in Varese ». (*Giornale della R. Accademia di Torino*, 1882. — *Gazzetta degli Ospitali di Milano*, 1882).

e geologiche del circondario di Varese, per buona parte incantevolmente disteso fra i laghi Maggiore, di Ternate, di Biandrono, di Monate, di Varese, costituenti evidentemente un tempo un unico bacino lacustre, e ricordare che questi laghi sono spettanti con quello d'Orta e di Lugano ad un unico sistema idrografico, quello del Ticino.

A questi fatti considerando, pensai che in detta plaga si ripetessero le stesse condizioni volute ragione della diffusione del verme nella Russia Baltica ed in quelle altre poche circoscritte località le quali si dicevano, e forse erano un tempo, esclusiva patria del botriocefalo l.

Il fatto da me notato, dell'infezione per il botriocefalo nel territorio di Varese, veniva quindi a sostegno della credenza che fra il detto cestode e i laghi corresse un nesso strettissimo, credenza che dimostrerò col presente lavoro giustificata appieno anche fra noi.

Se tale conoscenza geografica è positiva, controversa rimane ancora in oggi l'eziologia o la genesi della infezione del botriocefalo l. nell'uomo e in alcuni animali domestici.

Così, ad esempio, Vogt (1), lamentando la nostra ignoranza sullo sviluppo del *ver suisse*, afferma che: *tout ce que nous pouvons dire jusqu'à présent*, *c'est qu'on ne peut se donner le bothriocéphale en mangeant du poisson*, *comme on le croit vulgairement*. Ed anche Railliet (2), nel recente suo trattato di zoologia medica, prezioso per la copia e la esattezza delle notizie, precipuamente nella parte elmintologica, afferma, a proposito dell'embrione dell'uovo del botriocefalo l.: *on n'est pas encore fixé d'une façon absolue sur les phases sous lesquelles doit passer cet embryon.*

Puossi ritenere il campo diviso in argomento (3). Alcuni

---

(1) Vogt C., « La provenance des entozoaires de l'homme et leur évolution ». Genève, 1878, p. 31.

(2) Railliet A., « Eléments de Zoologie médicale ». Paris, 1885.

(3) Non parmi il caso di ricordare qui l'idea esposta da Potain alla Société des Hopitaux (*Bulletin Génér. de Thérapeutique*, 1877, p. 422), a proposito del caso di botriocefalo in una signora che non era uscita

elmintologi vogliono il platelminto derivare da embrioni cigliati sviluppatisi nelle acque dalle uova del botriocefalo l. e portati direttamente nell'intestino con l'acqua e cogli erbaggi bagnati di essa. Altri, all'incontro, sostengono che il botriocefalo l. non isfugga alla legge di Steenstrupp, della generazione alternante, la quale governa lo sviluppo dei cestodi, e che un intermedio quindi esista, ospite del germe, il quale, a mo' di cisticerco, penetrando nell'intestino dell'uomo, o di quegli animali in cui il botriocefalo l. alligna, raggiunga solo allora la possibilità dello sviluppo completo.

Leuckart e Berholus ritengono che l'embrione cigliato del botriocefalo l. trovi nella *ligula nodosa* un intermedio, nel quale prenda un ulteriore sviluppo innanzi di giungere all'intestino dell'uomo, o di alcuni animali, nei quali toccherebbe lo sviluppo completo. Altri sostengono questo periodo aversi in determinati pesci, come vedremo.

Che le uova di botriocefalo l. presentino nelle acque fasi di sviluppo, è ammesso e dimostrato. Già l'olandese Schubart aveva disegnato la figura del protoscolice del botriocefalo l., fatto conoscere da Knoch. Questi e Leuckart ottennero del pari sperimentalmente lo sviluppo e lo schiudimento dell'uovo del botriocefalo l. — Oltre a detti autori ricorderò che Bertolus (1), avendo posti frammenti di botriocefalo l. in vaso continuamente alimentato da nuovo filo d'acqua, dopo 6 mesi trovò le uova contenenti un embrione vivace ovoide, armato di 6 uncini. Questi uncini sono già distinguibili verso il 5° mese, epoca in cui l'embrione presenta i primi movimenti lenti e deboli, estesi a tutta la massa embrionale. Ben presto, fra l'embrione ed il guscio si notano movimenti giratorii rapidi; si fa più marcata la linea dell'opercolo, che,

---

mai di Francia e che conviveva con un giovane svizzero, e cioè: *qu'il paraît difficile d'admettre entre ce jeune homme et cette jeune femme un intermédiaire quelconque..... Ce fait semble démontrer que le botriocéphale l. peut se transmettre directement de l'homme à l'homme.*

(1) Bertolus, « Développement du bothriocéphale de l'homme ». (*Journal de Zoologie*, Paris, 1876).

staccandosi, lascia sortire il giovane parassita. In questo momento esso muovesi rapidamente nell'acqua, descrivendo tragitto curvilineo, movimento che rallenta, ed al termine di qualche ora cessa affatto.

Knoch e Vogt sostengono la provenienza del botriocefalo l. all'uomo direttamente dagli embrioni cigliati, senza intermediario di alcun ospite, sviluppantisi in scolice e strobila. Knoch (1861) appoggiasi a prove sperimentali che — negative negli insetti, nei crostacei, nei pesci e nei rettili — riescirono positive in due cani, cui fece inghiottire *gran numero* di embrioni cigliati, ottenendone, dopo sei settimane, in uno *due scolici* (!), nell'altro *punto*. Queste prove furono ripetute da Knoch (1869-1870), con successi incompleti.

Ma a queste risultanze sperimentali, che non sono certo al riparo di una rigorosa critica, stanno di contro gli esperimenti compiuti da Leuckart (1) su quattro cani — cui propinò uova fresche di botriocefalo l. ed embrioni cigliati vivaci, assumendo egli stesso dodici embrioni cigliati vivaci — e le prove negative istituite da Grassi (2) con uova certamente vitali. Sono del pari a ricordare i risultati delle osservazioni di Schauinsland (3), che non verificò sviluppo di sorta negli embrioni cigliati di botriocefalo l. introdotti nell'apparato digerente di giovani salmoni.

La derivazione pertanto diretta del botriocefalo l. dai detti embrioni manca, ancora in oggi, di una rigorosa dimostrazione.

I sostenitori della trasmissione del botriocefalo l. all'uomo per generazione alternante incriminarono quali ospiti della larva dell'elminto specie differenti di pesci e principalmente il salmone (*Salmo salar.*, Linn.) e la trota (*Trutta fario*, Linn.), cui altri furono aggiunti, quali il luccio (*Esox lucius*), la bottatrice (*Lota vulgaris*), ecc.

---

(1) Leuckart, « Die menschlichen Parasiten ». Leipzig, 1863.

(2) Grassi, « Contribuzione allo studio dell'Elmintologia ». *Gazzetta Medica Italiana*, Lombardia, 1879).

(3) Schauinsland, « Die embryonale Entwickelung der Bothriocephalen ». (Mit 3 Taf. nel *Jen. Zeitschr.* 19 Band., 1885).

A sostegno della genesi del botriocefalo l. nell'uomo e negli animali a mezzo di un cisticerco, ospite del pesce, porto qui il risultato delle mie indagini.

Spero che in tanta controversia fra i cultori della elmintologia non torni inutile un tributo di osservazioni cliniche, compiute in un focolaio d'infezione italiano, e riesca significante il risultato di indagini zoologiche e sperimentali, fatte in un ambiente in cui il botriocefalo l. è, per quotidiana constatazione, raro assai. Basandomi su un materiale clinico, relativamente al nostro paese, assai copioso (44 casi d'infezione) e su numerosissime ricerche fatte su pesci del circondario di Varese, paragonate a quelle fornite da pesci tratti da altre località italiane e straniere, parmi di essere giunto a risultato concludente per la conoscenza del platelminto fra noi e di averne chiariti i punti principali del suo sviluppo.

Questo lavoro dividerò pertanto in due parti, nella prima mi occuperò della storia naturale del tema, nella seconda della patologia e dell'igiene.

I.

A meglio assicurare sulle risultanze ottenute, gioverà una premessa, e cioè, che la considerazione che buona parte dei malati da me osservati, infetti da botriocefalo l., eccezionalmente si era cibata di pesci, e taluno di essi forse una sol volta ne aveva gustato: che popolazioni contigue al campo di mie indagini ed in condizioni corografiche somiglianti — per di più dedite alla pesca e fruenti giornalmente di pesci (Porto Morcote sul lago di Lugano, ad esempio) — non avevano all'osservazione attenta e continuata presentato caso di botriocefalo l., mi teneva non poco in diffidenza intorno la dipendenza eziologica fra pesce e cestode.

Un altro riflesso mi riconfermava in questo dubbio, e cioè che il salmone (*Salmo salar.*, Linn.) e la trota (*Trutta fario*) voluti ospiti del protoscolice del botriocefalo l., non avevano ornato al certo mai la parca mensa dei miei ammalati, es-

sendo, d'altra parte, il pesce, in genere, per la popolazione varesina povera, un cibo tutt'altro che comune. Il salmone poi non riscontrasi nei laghi del varesotto, la trota (1) non vi è in alcuni, vi è scarsa negli altri, ed è pesce riservato al ricco.

Senonchè, avendo appreso da un resoconto, riferito da Brigidi nello *Sperimentale* (Firenze, 1883) che Braun aveva nel *barbo* trovato il parassita originante il botriocefalo l. nell'uomo, mi parve possibile per tale via, anche per i miei ammalati, la genesi affermata, ed al barbo (*Barbus plebeius*), comune fra noi e di poco valore commerciale, volsi le mie indagini. Non poche osservazioni però, fatte su barbi pescati dal lago di Varese, dall'Olona, in varie località (Malnate, Ponte di Vedano, Lonate Ciappino), mi riescirono completamente negative.

Impensierito da ciò, mi procurai l'esame diretto della comunicazione di Braun (2) e la dettagliata memoria sullo sviluppo del botriocefalo l. pubblicata dallo stesso autore (3), e potei assicurarmi che non nel *barbo*, ma nel *luccio* (Hecht) (*Esox lucius*, Linn.) che al mercato di Dorpat (Governo di Livonia) giunge dai laghi di Peipus e Wierzjärn, oltrechè nella bottatrice (*Lota vulgaris*, *Quappe*) aveva Braun trovato il cisticerco del botriocefalo l.

Al luccio volsi allora la mia attenzione, e su lucci avuti dai laghi di Varese, di Monate e di Bardello, mi fu data la opportunità di riscontrare, fin dallo scorso settembre, il pa-

---

(1) L'allevamento della trota, nel lago di Varese, fu tentato, fin dal 1830, dal fu duca Pompeo Litta, ma indarno, e con esito incompleto fu ripetuta la prova dal cav. Andrea Ponti (1866). Più fortunato fu l'ingegnere Pio Borghi nel tentativo esperito (1866), dopo altro del sullodato duca Litta (1830), nel lago di Ternate. Si deve quindi ritenere che la trota, mancante nel lago di Bardello, sia pesce raro nei laghi varesini. (Vedi Quaglia, « Laghi e Torbiere del circondario di Varese ». Varese, 1884).

(2) Dr Max Braun, « Bothriocephalus latus und seine Herkunft » (*Archiv Virchow's*, 2 Mai 1883, p. 364).

(3) Dr Max Braun, « Zur Entwickelungsgeschichte des breiten Bandwürmes (Bothr. l. Brems) ». Wurzburg, 1883.

rassita. Oltrechè nel luccio, estendendo le osservazioni nello intento di vedere se altri dei pesci fra noi comuni albergassero la larva del botriocefalo l., trovai che il pesce persico (*Perca fluviatilis*, Linn.) porta un parassita per nulla dissimile da quello che infetta il luccio.

A meglio guidarmi nelle indagini che mi era proposto, ho pregato il Prof. Max Braun, di Dorpat, di favorirmi alcuní dei protoscolici del botriocefalo l. da lui riscontrati nel luccio, e possibilmente qualche frustolo di carne di pesce infetto.

E qui soddisfo assai volentieri al debito di un pubblico ringraziamento a quell'egregio elmintologo, il quale mi fu cortese dell'invio di quanto desiderava.

Rassicurato per l'esame comparativo dei parassiti nordici e dei nostrali, che si trattava di una identica infezione, mi proponeva affrettare le osservazioni e le prove sperimentali, le quali, per il passaggio mio alla direzione di questo Spedale, dovetti interrompere. Sebbene lontano dal focolaio infetto, mi fu possibile però in breve riprendere lo studio dell'interessante tema, valendomi della cortese cooperazione di amici per procurarmi materiale di osservazione di sicura provenienza dalle località infette. Per questo studio mi giovai inoltre di pesci tratti dai varii commercianti di questa città, i quali da località stabilite hanno settimanalmente l'invio di pesce che spacciano su vastissima scala.

In un quadro riporterò le indicazioni delle osservazioni compiute, riserbandomi farvi seguire alcune considerazioni.

PROVENIENZA	PESCE PERSICO *Perca fluviatilis* Linn.		PESCE LUCCIO *Esox lucius* Linn.	
	N° delle Osservazioni	Risultanze	N° delle Osservazioni	Risultanze
Lago di Varese . . . . / » di Monate . . . . / » di Ternate	10	5 posit.	27	3 posit.
Lago Maggiore (località incerta) . . .	90	6 »		
	100	15 »		
	60	12 »		
	150	20 »		
	8	4 »		
	8	3 »		
	100	10 »		
	40	negative		
» » Porto Valtravaglia . .	5	3 posit.	1	esclusivam. viscerale.
» » Ascona	2	1 »	1	viscerale e muscolare.
Lago di Como: Argegno, Gegno e Tavernola	6	negative	1	negativa
» » Bellagio	—	—	3	»
Ramo di Lecco: Golfo di Lecco . . .	11	negative	5	»
	60	10 posit.		
» Località incerta . . .	12	6 »	2	»
	40	negative		
» Pescarenico	10	»	2	»
» Mandello	8	»	1	»
Lago d'Orta (Buccione, Isola S. Giulio) .	51	1 posit.	4	»
» di Garda	2	negative	12	»
» di Annone	16	»	15	»
» di Pusiano	26	»	3	»
» d'Iseo	9	»	4	»
» di Lugano	7	»	5	»
» di Ginevra (1)	1	1 posit.	1	1 pos. 12 parassiti
	6	5 »	1	1 » 2
	—	—	1	1 » 31

(1) Questi pesci mi furono spediti da P. Lugrin. *Dépôt général des poissons du lac Leman, Genève, rue du Rhône, 46.*

Osservazioni su pesci di fiume.

PROVENIENZA	PESCE PERSICO		PESCE LUCCIO		PESCE BARBO	
	N° delle Osservazioni	Risultanze	N° delle Osservazioni	Risultanze	N° delle Osservazioni	Risultanze
Olona (Varesotto) . . .	—	negative	—	negative	20	negative
Po (Castel S. Giovanni) .	3	»	4	»		
Ticino (Pavia)	62	»	19	»		
Adda (Castel di Trezzo) .	—	»	4	»		
Mincio (Mantova) . . .	20	»	17	»		
Olio (Pontevico)	12	»	9	»		

Del pesce persico, per maggiore opportunità di esame, mi sono massimamente servito nello studio del parassita. Alcune poche osservazioni ho fatte inoltre su altre specie di pesci che non siano i barbi, i lucci, i pesci persici. — Ma tutte furono negative; ciò per due tinche (*Tinca vulgaris*), l'una del Tevere, l'altra del lago di Garda; per una grossa trota del lago Maggiore, per altra del lago d'Iseo; per alcuni cavedani (*Leuciscus cavedanus*) del lago di Lecco; per 14 osservazioni della così detta pescheria minuta (quasi unicamente costituita da arborelle (*Alburnus arborella*) provenienti dal lago di Lecco; per 170 osservazioni di arborelle, pescate in varie epoche dal lago di Varese.

Sebbene il numero delle osservazioni fatte non sia trascurabile, pure pel primo riconosco che le sono insufficienti per autorizzare affermazioni assolute.

Mi limiterò a rilevare che da un semplice sguardo al quadro surriferito appare evidente che ai pesci di lago è limitata l'infezione.

Centocinquanta osservazioni (97 sul pesce persico, 53 sul luccio), tutte negative, mi fanno ritenere che i fiumi non portino pesci infetti; anzi, a me risulterebbe persino che anche i fiumi derivanti da laghi infetti portino pesci immuni; che le varie località di un identico bacino lacustre siano variamente infette, od anche immuni, a seconda di alcune condizioni, di cui pare più efficace l'azione della corrente, la quale, ad esempio, per le acque prossime a Lecco (Golfo di Lecco, Pescarenico, ecc.), ha dato il caso della immunità, come per l'Adda a Castel di Trezzo.

Tale fatto, meritevole al certo di più minuta indagine, appare indubbio anche pel lago Maggiore infetto, rispetto al Ticino immune.

Risulta ancora da oltre 865 osservazioni fatte su pesci persici e 142 sul luccio, che laddove trovansi infetti i primi, lo è il secondo del pari.

Per le ricerche istituite sui pesci dei nostri laghi si può affermare che il lago Maggiore, di Como, d'Orta (?), di Varese, di Monate e di Ternate sono infetti; quelli di Garda, Iseo, Annone, Pusiano sono immuni; che l'infezione non è fra noi nè molto diffusa, nè molto intensa, specie se la si paragona a quanto mi dimostrarono le poche osservazioni fatte sui pesci provenienti dal lago di Ginevra, e se si ricorda l'affermazione di Braun (l. c.), che su 80 lucci esaminati a Dorpat, uno solo trovò immune dal parassita, il quale negli altri trovavasi e molteplice.

Questi rilievi sono opportunissimi a stabilire il rapporto sulla intensità varia dell'infezione nei due focolai stranieri accennati, sono eloquente indice della varia intensità dell'infezione del botriocefalo l. nell'uomo da noi, a Ginevra ed in Livonia.

Fissate queste notizie, che mi sembrano necessarie allo studio dell'argomento — pur ricordando che moltissime lacune rimangono a colmare per riguardo alla diffusione geografica dell'infezione cisticercica del botriocefalo nei varii laghi e fiumi, ed all'infezione eventualmente diffusa alle varie specie

dei pesci nostrali — dirò qualche cosa del parassita riscontrato, lasciandone al zoologo lo studio completo.

Identici nei loro caratteri, il parassita del luccio e quello del pesce persico invadono il più spesso le masse muscolari del pesce, e di esse la regione dorsale, specialmente in prossimità della estremità cefalica; di rado lo strato superficiale dei muscoli, di solito lo strato profondo. Non è visibile alterazione particolare del tessuto muscolare circostante alla nicchia ove risiede il parassita, salvo talora una colorazione rossastra che, anche all'esame con forti ingrandimenti, non dà a rilevare se non una maggiore intensità di tinta del tessuto. Tali macchie riscontransi però anche in pesci non infetti.

Il parassita giace fra lacerto e lacerto del muscolo, che avvolge talora nei suoi fasci il parassita a spira (Fig. I); non fu possibile assicurare nel muscolo una cisti, anche per sezioni trasversali del parassita, indurito nell'alcool assoluto. Ciò contrariamente a quanto Leuckart ha riscontrato nel parassita (incistidato) del salmone eperlano (*Osmerus eperlanus*). L'assenza di cisti fu assicurata anche da Braun (l. c.) per il parassita del luccio.

La larva che ci occupa può trovarsi però anche nello spessore della tonaca muscolare dell'intestino, prossimo allo stomaco. Ciò vidi distintamente in due lucci del lago Maggiore ed in altro del lago di Ginevra.

Talora si ha il caso di un'infezione isolata viscerale, essendo i muscoli immuni. Ciò verificai in un grosso luccio pescato dal lago Maggiore, a Portovaltravaglia. In questo pesce trovai, con fenomeni vivissimi d'iperemia degli organi addominali, oltrecchè parecchie larve del botriocefalo l. nella tonaca muscolare dell'intestino, altra nell'ovaio, riccamente disteso da uova, e per di più un parassita incistidato nel tessuto del mesenterio (Fig. IV), un altro annidato nel bordo inferiore del fegato (Fig. II), un terzo racchiuso in cisti, senza contenuto apprezzabile, libero nel cavo peritoneale (Fig. III).

Il parassita è facilmente distinguibile, nel pesce che lo

ospita, per una piccola macchia biancastra, lenticolare il più spesso, che negli strati sottili di pesce — come in quelle fettuccie di pesce persico che diconsi in commercio *Frittura* — vedesi assai bene, esponendo contro luce il pezzo in esame. Detta macchiola talora è rotonda come capocchia di spillo, tal'altra più larga ed elittica di forma, tal'altra ancora irregolarmente figurata.

Il parassita è per lo più isolato, eccezionalmente però se ne trovano in un unico punto due, tre, intrecciantisi nelle loro volute. Non sempre sono i detti parassiti, associati, ad egual grado di sviluppo, avendone trovati in uno stesso gruppo, ad esempio, uno lungo 3 mill., un altro 3 cent. 1/2.

Il numero dei parassiti, che si riscontrano nei varii pesci, trovai differente secondo la provenienza del pesce stesso. Così, mentre pei nostri laghi l'infezione limitasi ad una, o poche larve per ogni pesce, in quasi tutti i pesci che esaminai provenienti dal lago di Ginevra, ho trovato molteplici i parassiti; in uno di essi ne rinvenni persino 20 nel tessuto muscolare, oltre ad altri 11 risiedenti nel cavo addominale. Però, in un luccio del lago Maggiore, riscontrai 11 parassiti, ed in altro luccio pescato ad Ascona (lago Maggiore) ne trovai 36 (4 nei muscoli del dorso, 2 nel fegato, 4 nel tessuto sottomucoso dell'intestino, 8 nel tessuto sottosieroso dello stomaco, 18 nel peritoneo).

Levato il parassita dalla sua nicchia e posto in goccia di acqua su vetro porta-oggetti, presentasi variamente tanto all'occhio nudo, quanto ad occhio armato di lenti.

Il parassita di color bianco-latteo, vermiforme, ha lunghezza oscillante fra 2 millim. e 3 cent. 1/2. Tale misura varia anche per parassiti di uno stesso pesce e secondo il vario stato di contrattilità della larva stessa (Fig. V). Braun (l. c.) noterebbe quale minima lunghezza dei parassiti, da lui riscontrati nel luccio 8 millim., quale massima quella di 30 millim. La larghezza, che varia assai cogli stati varii di retrazione del corpo della larva, in genere tiene rapporto colla lunghezza ed oscilla da 1/2 a 2 millim.; maggiore appare di solito nell'estremo cefalico.

Il parassita è dotato di movimenti tanto più vivaci quanto maggiore è la sua lunghezza; talora poco distinguibili e solo parzialmente a modico ingrandimento microscopico, altra volta distintissimi ad occhio nudo (Fig. VI). Pare accertato che solo quando il protoscolice sia sbrigliato del tessuto che lo ospita, manifesti tale motilità. Il movimento di traslazione del parassita si compie per contrazioni vermicolari, manifestantisi con alterni rigonfiamenti ed assottigliamenti che si propagano dall'estremità anteriore alla posteriore. Queste contrazioni sogliono iniziarsi nell'estremità anteriore con moto di propulsione e retrazione d'una specie di proboscide; la porzione anteriore della larva si allunga, assottigliandosi, di poi si allarga all'apice a modo di capocchia, cui sottostà un colletto; dopo breve questo rigonfiamento si porta man mano verso il corpo del parassita (Fig. IX). Ciò ripetesi con qualche regolarità. I movimenti del protoscolice sono talora così marcati e rapidi che la configurazione generale di esso varia incessantemente, passando ad assumere con ordine vario le forme segnate nella Fig. VI.

Senza pretendere ad una descrizione zoologicamente rigorosa, rileverò che il parassita, lorquando è vivo, presenta il *corpo* allungato (Fig. VIII), vermiforme, più o meno distintamente ad anelli che s'innestano fra loro ad embrice (Fig. X); a bordo irregolarmente lobato, da cui partono strie trasversali complete, più trasparenti del resto del corpo, limitanti fra loro spazii più larghi che alti. L'*estremità anteriore* del parassita è instabile nella forma, passando da quella a clava a quella a punta ottusa, successivamente assumendo le forme intermedie ad esse; bordo anteriore costantemente attondato, interrotto da depressione infundiboliforme (ventosa), che si propaga per un numero di millimetri vario secondo la lunghezza totale del protoscolice; si continua nel corpo senza demarcazione speciale, mostrando tosto la disposizione ad anelli. L'*estremità posteriore* della larva, conica, presenta il più spesso una divisione, o meglio, una depressione mediana.

Nessun organo mi fu fatto scoprire nel corpo del parassita,

anche tentando coi metodi più utili (bicloruro mercurico, lavatura, carmino Meyer, ecc.).

Corpuscoli splendenti, ricchissimamente sparsi su tutta la estensione della larva, ne irrobustiscono il parenchima. Questi corpuscoli (Fig. XI), di varia forma — ovali, tondeggianti, irregolari — qualche volta con punto centrale omogeneo, a strati concentrici, rifrangenti molto la luce, non si colorano al carmino, e, trattati con acido acetico, danno effervescenza evidente ad occhio nudo, e più marcata per l'acido solforico, pel quale appaiono al microscopio bellissimi cristalli aghiformi, isolati ed a gruppi, di solfato di calce.

Ripeto che questi caratteri sono comuni al parassita del luccio e del pesce persico nostrali, e non differiscono da quelli dei lucci e pesci persici ginevrini e da quelli dei lucci di Dorpat.

Conosciuta nei tratti più salienti la larva, pensai interessante studiare alcun poco la vitalità sua. Il parassita, tenuto in acqua di fonte, a temperatura della camera oscillante da + 6 a + 12° R., vive a lungo. Così, individui tolti a pesci morti già da 48 ore, presentavano movimenti dopo 84 ore dall'immersione in acqua, rinnovata man mano, e quindi sopravvissero 132 ore all'ospite loro.

La resistenza di questi parassiti apparirà sorprendente, quando si ricordi che in pesce persico, conservato per 7 giorni in ghiaccio, furono rinvenuti parassiti dotati di movimento vivace che persisteva 48 ore dopo l'immersione loro nella soluzione di cloruro di sodio al 0,75 $^{0}/_{0}$, oscillando la temperatura dell'ambiente da + 8 a + 16°. Anzi, uno di questi parassiti continuò fino a 168 ore a presentare movimenti distinti; ed anche dopo 240 ore d'immersione nella detta soluzione non era ancora spenta affatto la motilità di uno dei parassiti stessi, il quale aveva sopravvissuto pertanto più di 18 giorni al pesce che lo ospitava.

La soluzione sodica, di cui sopra, è opportunissima alla conservazione dei parassiti in discorso, e più volte potei accertarne la motilità di essi superstite fino dopo 280 ore, quan-

tunque per gli esami ripetuti le larve dovessero subire molti e ripetuti maneggi con aghi, pinze, ecc. Il bagno del protoscolice nella soluzione sodica ravviva i languidi movimenti di esso e talora li ridesta, allorchè sembrano affatto spenti.

I parassiti vivono assai a lungo su verdure inumidite; potei constatare superstite la motilità del protoscolice anche dopo 120 ore di tale soggiorno (temperatura della camera oscillante da + 6 a + 12° R.)

Resistono moltissimo i parassiti anche alla putrefazione del pesce. Così, in lucci a cute semi-essiccata, grinzosa, emananti odore di fradicio, ricevuti (2 febbraio ult. sc.) da Ginevra, riscontrai le larve vivaci dopo oltre 4 giorni, dacchè il pesce, senza cautele di conservazione, era stato messo in viaggio. Dopo 48 ore di soggiorno in tali carni i parassiti mantenevano attivi i loro movimenti, che persistevano dopo 72 ore, sebbene assai rallentati, negli stessi parassiti conservati in acqua. Potei constatare durare la motilità in parassiti che, nella stagione primaverile, per 24 ore aveva lasciati nella melma delle intestina di luccio, pescato almeno 4 giorni innanzi; e dopo 96 ore accertai in alcuni di questi ultimi, mantenuti nell'acqua, tali movimenti, sebbene rallentati assai.

I parassiti tolti da ambiente putrido sembrano intorpiditi, ma si fanno vivaci per immersione in acqua pura e, meglio, nella detta soluzione sodica.

Le larve contenute in un pezzo di carne di pesce immerso nell'acqua rinnovata di soventi, trovansi vivaci anche dopo 74 ore; all'incontro, per la conservazione del pesce in un ambiente circoscritto umido, ovvero anche in ambiente circoscritto non umido, oscillando la temperatura esterna fra 18 e 29° Centig., i detti parassiti sono già alterati nella loro struttura dopo 72 ore e ridotti a bianca poltiglia.

Un protoscolice vivace messo in saliva, a reazione debolissimamente acida, essendo la temperatura della camera da 16-25° Centigr., dopo 72 ore presentava ancora movimenti.

La larva immersa in liquido lievemente acido — avuto da lavacro gastrico, effettuato con poca acqua di fonte, su un

malato affetto da stenosi pilorica — mostra esagerati i movimenti, di cui era dotata. Tali movimenti erano distinti ad occhio nudo anche dopo 70 ore (essendo la temperatura esterna fra + 18 e 30° Centig.).

Un parassita vivace posto in soluzione di acido solforico, la quale dia appena sensibile la reazione alla carta esplorativa, si agita violentemente; dopo 1/2 ora tali movimenti persistono attivissimi; dopo 6 ore il parassita si presenta languido nei movimenti e guasto in alcuni punti.

La larva posta in una soluzione satura di cloruro di sodio si agita violentemente e dopo pochi secondi diventa immobile; così trattata essa ripresenta movimento se passata in bagno d'acqua comune, ed anche, dopo 48 ore dall'esperimento, vive. Lasciata però la larva, per cinque minuti primi, nella soluzione satura di cloruro di sodio muore, e più rapidamente se posta direttamente sopra il detto sale.

Una larva vivace immersa in una soluzione di potassa caustica, che dia appena sensibile la reazione alla carta esplorativa, in pochi istanti muore e rapidamente si disgrega.

I parassiti in istudio, immersi in acqua e sottoposti, a mezzo di miscela frigorifera, alla temperatura di — 5, — 10° Centigradi, e per 10 minuti, non appena liberati dal ghiaccio che li impiglia, ripresentano vivacissimi i movimenti. Questi, dopo 96 ore d'immersione nell'acqua a temperatura fra + 6 e + 12°, persistevano, sebbene limitatissimi.

Rimarchevole assai è la resistenza dei parassiti all'azione del calore; così, dopo aver esposti per 5 minuti primi il parassita in acqua a 43-44° Centig., si mantiene vivace, ed anzi, ho constatato in esso i movimenti caratteristici persistere anche dopo 72 ore di bagno in acqua comune. La larva, lasciata per 2 minuti primi in acqua alla temperatura da 50 a 47° Centigradi, dopo qualche minuto d'immersione in acqua sodica (0,75 %), dà segni della sua vitalità, affermabile anche dopo 120 ore dall'esperimento. Anzi, un vivace parassita, immerso per pochi secondi in acqua a 55° Centig., trovai ancora dotato di movimento, appena dopo la prova, e per-

sino 72 ore di poi. Però, sottoponendo per 2 minuti primi il parassita, isolato dal tessuto che lo ospita, all'azione d'acqua alla temperatura da 57 a 60° Centig., si spegne e diventa friabile; anzi, la larva muore lasciata per 3 minuti primi a temperatura anche minore di 50-53° Centig.

Un parassita che stava immerso a 2 millim. di profondità nella muscolatura di pesce persico, posto in acqua, elevata da 30 a 60° Centig., e per 4 minuti continuando la prova, trovai disgregato. Però il parassita, avvolto nel tessuto muscolare, vidi resistere ad un bagno alla temperatura di 50 a 55 Centig., e conservarsi vivace e tale mantenersi anche dopo 168 ore dalla prova. È accertato quindi nel parassita del luccio e del pesce persico la resistenza per un istante all'azione del calore fino a 55 Centig., e non minore quindi di quella del cisticerco del porco e del cisticerco del bue, pei quali Perroncito (1) segnerebbe rispettivamente a 47-50 Centigradi, ed a 46° l'estremo di resistenza.

Nessuno è più persuaso che io non sia, che lo studio della larva, quale ho riferito, non è completo, dal lato zoologico in ispecie. Sarà necessario vedere, se altre specie di pesci ed altri animali, viventi in prossimità delle acque, possano essere ospiti del parassita studiato. Ricordando la vitalità della larva nell'acqua ed il frequente uso anche per parte degli animali domestici dell'acqua lacustre a scopo alimentare, sarà inoltre a studiarsi nelle zone infette l'eventualità della infezione di animali per parte del botriocefalo l. Io noterò soltanto come nella plaga Varesina, circa una metà dei cani, specie da caccia (2),

(1) Perroncito, « I parassiti dell'uomo e degli animali utili ». Milano, Vallardi, 1882.

(2) Nei pochi cani, che ebbi in esame, constatai anche la reinfezione a breve intervallo di tempo. Ho raccolto a Varese dal cane due casi di botriocefalo l. semplice: un caso di botriocefalo l. triplice: un caso di botriocefalo l. compagno a tenia cucumerina: un caso di botriocefalo l. compagno a proglottidi di tenia, di cui non ho potuto fare la classificazione, ed infine un sesto caso di botriocefalo l. triplice, compagno a tenia cucumerina quadruplice.

che potei avere in istudio, portava l'elminto. Che all'uso di questi cani per la caccia di lago, al quale essi frequenti si dissetano, spetti la ragione della cosa, è probabile, come anche l'altra che i cani si cibano non di rado di avanzi crudi della preparazione culinaria del pesce. A questo proposito un negoziante di pesci varesino mi assicurava di avere avuto in sua casa cani frequentemente infetti da un verme, che mi descriveva colle note del botriocefalo l.

Importantissimo sarà l'indagare, se questo fatto a Ginevra e nei focolai nordici si verifichi, quantunque Braun affermi il cane raramente infetto a Dorpat, ove comunissimo è il botriocefalo l. nell'uomo.

A parte questo, sarà bene frattanto, sulle riferite osservazioni intorno le larve riscontrate nel luccio e nel pesce persico, ricordare che è grandissima la resistenza del parassita alla putrefazione delle carni che lo contengono, all'azione della acqua, a quella del gelo anche protratto, a quella del calore portato a gradi notevoli.

Per questi fatti mi parrebbe dimostrato il rapporto fra parassita in questione e botriocefalo l.; mi parrebbe spiegato il riscontrarsi il platelminto in plaghe che si ritenevano immuni, e mi parrebbe da temersi una progressiva diffusione del cestode dagli antichi focolai, facilitata non poco dagli opportunissimi mezzi, di cui oggi è dovizia, pel trasporto delle vettovaglie.

E perciò noi, che forse dai laghi svizzeri abbiamo avuto l'infezione, siamo oggi, per le recenti facilitate comunicazioni, nella triste opportunità di diffonderla alla Francia, ad esempio, ove si spedisce non poco del pesce dei nostri laghi.

Riscontrato il parassita, oltre che nel luccio nostrale, nel pesce persico, assicurato che nel lago di Ginevra — nella quale città così comune si disse il botriocefalo l. — il parassita descritto è di tanto diffuso, raffrontati i caratteri del parassita nostrale e ginevrino con quello russo, descritto da Braun,

si avevano non pochi argomenti a lumeggiare la genesi del botriocefalo l. fra noi. Se non che ho desiderato di venire alla dimostrazione dello sviluppo del botriocefalo l. per la via diretta dello sperimento, propinando larve presunte del botriocefalo l. al cane, ospite, come dissi, non infrequente del cestode e quindi campo propizio alla esperimentazione.

Ricorderò qui che prove sperimentali furono già fatte anche da Braun; ma esse, pur non riflettendo che si sono compiute in un ambiente in cui il botriocefalo è epidemico, lasciano alquanto adito alla diffidenza del critico, non essendo stata nè scrupolosa, nè costante l'indagine preliminare delle feci di soggetti esperimentati: non sempre esperita la cura tenifuga preventiva: non sempre esattamente numerati i parassiti dati: non sicurissimo l'adempimento di ogni cautela di custodia degli animali esperimentati.

Innanzi di riferire le prove sperimentali, compio al gradito debito di rendere qui molte grazie al chiariss. Prof. Lanzilotti Bonsanti, Direttore di questa R. Scuola Superiore Veterinaria, il quale, con somma cortesia, mi volle favorire gli animali, soggetti delle mie oservazioni.

Osservazione I.

Ad un grosso cane da caccia che constato, per ripetuto esame microscopico delle feci, immune da parassiti, propino 6 gr. di estratto etereo di felce maschio. Nelle ripetute scariche alvine di tal guisa provocate, non ho riscontrato elminti. Tre giorni dopo (15 gennaio 1886), nutrito il cane unicamente con cibi e bevande bollite, e tenutolo a custodia in camera di osservazione, racchiusi in pezzetto di burro, somministro *quattro parassiti*, tolti dal *pesce persico* pescato nel lago di Lecco, in località che non fu possibile assicurare. Al cane, che era digiuno, concessi, dopo 1/2 ora dall'esperimento, poca minestra, che fu ripetuta parcamente nella giornata. Il dì seguente il cane ebbe una scarica alvina, in cui non fu trovata cosa di rimarchevole. Il cane, nutrito sempre a cibi e bevande sottoposte preventivamente alla ebollizione, tenuto sempre sotto custodia, godette della migliore salute; nessun disordine addominale si è verificato

mai. Dopo 33 giorni dalla propinazione della larva il cane fu avvelenato con la stricnina. Durante il lungo periodo (1/2 ora) dell'azione del veleno, fu constatato il pender dall'ano di un lungo tratto di elminto nastriforme. Morto appena l'animale, premessi opportuni lacci al cardias, ai condotti biliari, al retto, sezionai colla miglior diligenza l'apparato digerente del cane. A 1/2 metro dallo stomaco ho riscontrato un gomito di platelminto, cui seguiva in riga semplice, doppia, tripla per tutto il tratto dell'intestino, fino a 30 centim. dall'ano, a nastro l'elminto. Raccolta accuratamente la massa descritta, fu possibile sceverarne un *primo botriocefalo l.* in un pezzo solo, della lunghezza di centim. 290, provveduto della testa e della proglottide caudale: *un secondo botriocefalo l.*, completo come il precedente, della lunghezza di centim. 280, in cui furono enumerate fino a 1200 proglottidi: *un terzo botriocefalo l.*, del pari completo, misurante centim. 210. Residuo della massa fu un *pezzo di botriocefalo l.*, lungo centim. 140, mancante della testa, ma fornito di distinta proglottide terminale, presentante le proglottidi dell'ultimo suo tratto fenestrate, tratto di elminto evidentemente indipendente dai tre botriocefali, in un pezzo unico e completi, succennati. La lavatura dell'intestino su staccio, l'esame della cavità ventrale del cane, non diedero a riscontrare traccia alcuna del pezzo mancante del *quarto botriocefalo l.* — E nemmeno fu dato trovarne indizio nella fece evacuata dal cane nel periodo dell'avvelenamento, durante il quale è probabilissimo che la porzione, vista pendente dall'ano, sia stata soppesta e sottratta di tal guisa all'esame.

I caratteri dei botriocefali l. ottenuti sono tali da non lasciare dubbio sulla loro identità con quelli riscontrati altre volte nei cani a Varese. E del pari, le uova di essi botriocefali l., ottenuti sperimentalmente, non differiscono per nulla da quelle nei detti cani più volte riscontrate, e che mi furono assicurate identiche a quelle dell'uomo dal controllo che, in ripetute occasioni a Varese, ebbi opportunità di avere dai Prof. Perroncito e Bizzozero, che s'interessarono delle mie ricerche fatte colà.

L'immunità del cane, accertata per il preventivo esame microscopico delle feci, la propinazione del tenifugo con effetto negativo, l'alimentazione con sostanze sottoposte a bollitura, la custodia scrupolosa del cane, messo fuori d'ogni possibilità d'infezioni estranee a quella sperimentale, la coincidenza del numero dei parassiti dati cogli elminti ottenuti, parmi dimostrino sufficientemente che la larva ottenuta dal pesce persico abbia nel cane originato il botriocefalo l.

Osservazione II.

Soggetto di essa è un cane bastardo di media taglia. Premesso l'esame microscopico delle feci e la cura antelmintica con l'estratto etereo di felce maschio, riesciti l'uno e l'altra affatto negativi, ho concesso al cane, durante 9 giorni, alimentazione esclusivamente composta di sostanze bollite, scrupolosamente custodendo l'animale in camera di osservazione.

Questo esperimento mirava, oltre alla conferma del precedente, a dimostrare che i parassiti dei pesci del lago di Ginevra erano identici, anche nelle risultanze sperimentali, a quelli dei pesci nostrali; offrendo così ai colleghi ginevrini la possibilità, facile per loro, di persuadersene.

Racchiusi fra due fettuccie di burro quattro vivaci parassiti, cavati dal pesce persico, giuntomi, come dissi sopra, da Ginevra, ho tentato propinarli al cane; ma, imbizzaritosi questo e svincolatosi dall'inserviente, che gli teneva spalancata la bocca, rigettò violentemente il bolo che io aveva già posto in faringe. Nel bolo potei, accuratamente ricercando, constatare presenti i parassiti. Lasciato tranquillo alquante ore il cane, ritentai la propinazione con altri *tre parassiti*, racchiusi in pezzo di burro, tolti pure al *pesce persico*, avuto da Ginevra, e stavolta con pieno successo. Al cane diedi a soprabbere un po' di latte. Non seguì, nè immediatamente, nè di poi, accidente alcuno. Il cane stette sempre benissimo; tutte le cautele più volte ricordate per la custodia dell'animale e per la sua alimentazione furono scrupolosamente curate per tutto il periodo dello sperimento.

Al 18° giorno dell'osservazione ho trovato nelle feci del cane numerose le uova del botriocefalo l. caratteristiche, identiche a quelle che ho rinvenute nelle proglottidi dei botriocefali l. ottenuti sperimentalmente nel caso precedente e a quelle del botriocefalo l. dell'uomo. Dopo 20 giorni dalla propinazione dei parassiti sacrificai il cane, ed a togliere gli inconvenienti lamentati colla stricnina, feci abbattere il cane con un colpo di mazza sul capo.

Legato con laccio il cardias, i condotti biliari, il retto, trovai alla sezione dell'intestino, a 50 centim. dallo stomaco, una massa da cui ho potuto separare *tre botriocefali completi* con capo e proglottide terminale, perfettamente conservati, colle proglottidi a questa prossime fenestrate. I tre cestodi erano vivaci, aderenti assai tenacemente alla mucosa dell'intestino, e persistenti nella presa, anche dopo che furono, col pezzetto d'intestino cui ade-

rivano, passati nell'acqua. I tre platelminti, per i noti caratteri dello scolice, delle proglottidi, delle uova indubbiamente spettanti al *bothriocephalus l.* misurano rispettivamente centim. 71, centim. 92 e centim. 115.

Con questa osservazione fu pertanto raggiunta la riconferma della precedente, fu accertata l'identità del parassita del pesce persico ginevrino e di quello nostrale.

Fu dimostrata pertanto in modo indubbio la possibilità dell'infezione a mezzo del pesce persico.

Osservazione III.

Sottopongo un grosso cane da caccia, dopo l'esame macro e microscopico delle feci, a cura antelmintica coll'estratto etereo di felce maschio, con risultato affatto negativo. Dopo sei giorni, durante i quali fu nuovamente assicurato negativo l'esame delle feci, si danno al cane 6 parassiti, tolti da pesce persico del lago Maggiore, e 5 altri dello stesso pesce avuto dal lago di Lecco. Prima e dopo l'assunzione del bolo il cane bevette un poco di latte, essendo stato avanti l'esperimento dodici ore digiuno.

L'esame delle feci riescì negativo al 6°, al 10°, al 14° giorno dopo l'esperimento, e solo al 18° furono riscontrate uova con opercolo manifesto; reperto che si ottenne costante da quel giorno ad ogni esame, anzi il numero delle uova fecesi sempre maggiore, progredendo l'esperimento.

Credo inutile ripetere che le bevande, i cibi furono costantemente, previa bollitura, dati al cane custodito diligentemente in camera d'osservazione.

Sacrificato il cane al 36° giorno, fu riscontrato *un solo botriocefalo l.*, il quale, vivace nel suo strobila, aderiva tenacemente alla mucosa intestinale, a 1/2 metro sotto l'ostio pilorico. Questo verme per lo scolice tipico, per la proglottide terminale olivare, per l'ovaio a rosetta, per le uova opercolate, caratteristiche, di cui sono ripiene le proglottidi caudali, è indubbiamente un *bothriocephalus l.* — Misura 65 centim. di lunghezza, e fu possibile numerare fino a 600 le proglottidi sue.

L'esperimento, a differenza dei precedenti, riescito tanto incompleto, penso aver forse ragione nella condizione di alcuni dei parassiti propinati al cane. Essi non mi avevano dato, a dir vero, a notare cosa di particolare rispetto a quelli del pesce persico, del pari del lago di Lecco, usati per l'os-

servazione I. — Alla stagione calda, all'eventuale alterazione intima del parassita, d'altronde non grossolanamente guasto, credo assegnabile la non completa riuscita dell'esperimento.

Ad ogni modo, essendosi assicurata nel cane l'assenza del botriocefalo l. per ripetuti esami preventivi delle feci, per la cura antelmintica, quasi infallibile pel botriocefalo l., per il mancato reperto delle uova fino alla 18ª giornata dall'esperimento, analogamente al risultato avuto nella osservazione II, e come registrerò nella VI osservazione, questa prova sperimentale ha pure indubbio un valore. Nel mentre essa conferma la derivazione del botriocefalo l. dal parassita del pesce persico, assicura la rapidità di sviluppo del botriocefalo l. e l'apparizione precocissima delle uova del platelminto nelle feci dei soggetti esperimentati.

Osservazione IV.

Un tal B..... E...., di anni 31, operaio, nato in Milano, da cui però fu assente lungo tempo, menando vita randagia in America, in Francia, in Inghilterra, usò di una alimentazione, come portavano le circostanze, variissima, abusando di liquori. Fu malato di vaiuolo, di sifilide, ed oggi soffrente di tubercolosi polmonare, lamenta facili disturbi gastrici.

Questo individuo, che per la sua vita all'estero, non sarebbe stato, a dir vero, il miglior soggetto di esperimentazione, accolse la proposta di assumere parassiti di pesce persico, allo scopo di studiare l'eventuale sviluppo del botriocefalo l.

Esaminate perciò ripetute volte le feci macro e microscopicamente, anche dopo propinazione di purgante, non potei riscontrare in esse se non qualche uova di triocefalo d.

Dopo alquanti giorni dall'osservazione, furono propinati, racchiusi in ostie concave, fra fettuccie di burro, *quattro parassiti* avuti dal *pesce persico* del lago Maggiore.

Al cortese interessamento del signor Dottor Gasparini, Medico Aiutante presso questo spedale, devo l'opportunità di questo sperimento. L'egregio collega s'incaricò della propinazione del bolo così preparato e della sorveglianza del soggetto dell'esperimento.

Debbo rilevare, per la completa valutazione dei fatti, che non fu possibile, circa l'alimentazione, quella scrupolosa osservazione

che avremmo desiderato e l'esperimento richiesto; ci siamo affidati alla raccomandazione dell'uso di cibi e bevande bollite.

L'esame delle feci, ripetuto dopo otto giorni dall'esperimento, dopo quindici, dopo diciassette, dopo ventidue giorni, non diede a constatare che rare uova di tricocefalo d. Solo al ventesimoquarto giorno dalla propinazione delle larve mi fu possibile riscontrare, all'esame microscopico delle feci del B..... E....., uova somiglianti assai a quelle del botriocefalo l., quantunque l'opercolo ne fosse pochissimo distinto. Questo dubbio fu escluso però per gli esami praticati dopo due, otto, quindici giorni, anzi il numero delle uova andò progressivamente facendosi maggiore.

L'intercorrenza di una pleurite, rapidamente fattasi suppurativa, troncava in breve la vita del B. E., quaranta giorni dopo l'assunzione dei protoscolici del botriocefalo. Sgraziatamente non ci fu fatto possibile l'esame anatomico del cadavere, e l'osservazione così non potè avere l'illustrazione completa.

Osservazione V.

F. A., d'anni 32, nativo della provincia di Bari, robusto operaio, da poco tempo a Milano, usò alimentazione mista, gode di appetito vivacissimo. Praticato, come pel caso precedente, l'esame delle feci, accertai in esse la mancanza di uovo di parassiti. Come nell'osservazione precedente, diedi in ostie *quattro parassiti di pesce persico* del lago Maggiore. Le feci esaminate dopo otto, sedici, ventuno, venticinque, trenta, centoventi giorni, non diedero a riscontrare nessun uovo d'elminto.

Osservazione VI.

Ad un cane da caccia di media taglia, per l'esame delle feci, per la cura antelmintica, assicurato immune da parassiti, feci inghiottire, involti in pezzo di burro *sei grossi parassiti* e *vivacissimi, avuti da luccio* proveniente da Ginevra. Quindi diedi al cane del latte a soprabbere; curai le solite cautele di custodia e la alimentazione unicamente con sostanze sottoposte a bollitura. Dopo 18 giorni trovai nelle feci numerose le uova caratteristiche del botriocefalo l. — Il giorno seguente, decimonono dalla propinazione dei parassiti, sacrificai il cane, ed a 40 centim. dallo stomaco e per lo spazio di circa mezzo metro, trovai un ammasso di verme nastriforme in preda a vivaci movimenti. Dal gomitolo potei separare, perfettamente integri, con bellissime teste e proglottidi

terminali olivali, colle caratteristiche proglottidi ad ovaio mediano a rosetta, come per i cestodi di cui nei precedenti esperimenti, *sei botriocefali l. completi*, misuranti rispettivamente centim. 96, 104, 103, 107, 120, 140.

Anche in questo caso, per la sezione del cane eseguita immediatamente dopo la morte, furono visti i botriocefali, aderenti per la testa alla mucosa intestinale, in preda ad un vivacissimo movimento vermicolare, che persistette a lungo anche in bagno di acqua comune.

Il significato di questa osservazione non potrebbe, parmi, essere maggiore. Essa conferma le precedenti, assicura che il botriocefalo ha il protoscolice suo nei pesci: che i lucci, al pari dei pesci persici portano lo stesso protoscolice. La provenienza dei parassiti da lucci e da pesci persici dal lago di Ginevra rivela chiaramente il rapporto fra la diffusa e grave infezione del pesce ginevrino e la malattia endemica lassù. La durata di questa e della precedente osservazione accerta infine la rapidità di sviluppo del botriocefalo l.

Osservazione VII.

R., farmacista, giovane assai robusto, con attività digerenti perfette, previo esame ripetuto e negativo delle feci, assumeva a digiuno, racchiuse in fettuccie di burro, *tre* protoscolici di botriocefalo l., tolti dai muscoli di un grosso luccio pescato ad Ascona (lago Maggiore). Dalla successiva alimentazione del soggetto sperimentato furono escluse le verdure non cotte e quasi assolutamente la bibita d'acqua. L'esame delle feci, istituito al 6°, al 12°, al 15°, al 25°, al 38° giorno fu negativo circa il reperto di uova d'elminto.

Osservazione VIII.

P. S., uomo di 45 anni, deglutiva in un cucchiaio di latte tre larve di botriocefalo l. tolte dal cavo peritoneale del luccio, di cui nell'osservazione precedente. Al 10° giorno dell'ingestione delle larve, riscontrai nelle feci diarroiche, provocate dall'estratto etereo di felce maschio, un platelminto privo di movimenti, lungo circa 10 centim., ad estremità anteriore olivale con depressioni laterali, colle divisioni trasverse, limitanti spazi più larghi che alti, della massima estensione trasversa di millim. 3. Oltre al descritto rinvenni un secondo parassita simile al primo, nella estremità anteriore distintamente olivale e con depressioni laterali, guasto assai

nella estremità posteriore, talchè non era affermabile la proglottide terminale.

Alla eventuale mancata deglutizione della terza larva posta nel latte, o alla masticazione di essa è possibile riferire il mancato reperto del terzo elminto, il quale avrebbe potuto, d'altra parte, essere sfuggito alla ricerca nella melma diarroica, ed in questa essersi disgregato.

Osservazione IX.

C., giovane infermiere, di costituzione fisica un po' deboluccia, acconsentiva deglutire con latte *quattro larve di luccio*, provenienti da Ascona (lago Maggiore). L'esame preventivo delle feci era riescito ripetute volte negativo, e tale era confermato al 6° ed al 10° giorno dell'esperimento. Verso il 15° giorno dalla prova il C. era preso da dolori ventrali, sciolte alvine, tenesmo anale, attribuite dal C. ad esagerata ingestione di bevande dolciastre e gelate. Queste turbe furono vinte in breve con qualche polverina di magistero di bismuto e di polvere del Dower. L'esame delle feci riescì negativo per riguardo alle uova di elminti anche al 20° giorno dall'esperimento. Nelle feci esaminate il 23° giorno apparvero le uova di botriocefalo l., le quali andarono spesseggiando nelle feci sempre più fino a constatare 3 uova per campo (Koritzka, oc. 3, ob. 4) al 35° e 38° giorno. Frattanto il C. godette di ottima salute.

Al giorno 39° 1/2 dall'esperimento, preparato al solito il soggetto con un purgativo, con la dieta appropriata, somministrai, in una sola volta, a digiuno grammi cinque di estratto etereo di felce maschio, diligentemente preparato, e, dopo 3 ore dalla medicazione avveniva l'espulsione di un gomitolo di elminti, con poca mucosità verdastra, dal quale furono distinti 4 *platelminti* completi, misuranti rispettivamente 485, 500, 150, 565 centimetri, e complessivamente 17 metri.

I quattro vermi espulsi, per lo scolice a fossette laterali, per le proglottidi più larghe che alte, per l'utero a rosetta, per le uova opercolate che vi si racchiudono, appartengono indubbiamente al botriocefalo l.

Il C. attese, durante la cura, alle sue occupazioni ordinarie, non risentendone punto nella salute, anche di poi.

L'osservazione microscopica delle feci fu in seguito negativa per la ricerca delle uova di elminti.

Osservazione X.

Nell'occasione istessa in cui istituiva, il 5 luglio a. sc., nel laboratorio di questo spedale sul farmacista R. e sull'infermiere C. i ricordati esperimenti, assecondando la gentile offerta del signor Dott. Ferrara — da alcuni giorni praticante presso la divisione medica da me diretta — propinava a Lui *tre larve* vivacissime di botriocefalo, tolte dai muscoli, dal fegato e dalle pareti gastriche dello stesso luccio, che mi aveva fornito le larve per le osservazioni VII, VIII e IX soprariferite.

Causa la subitanea decisione del signor Dott. Ferrara dovetti rimandare al giorno seguente l'esperimento, l'esame delle feci che ripetei anche al 7° giorno con costante reperto negativo circa le nova di elminto.

Risulta dalle mie annotazioni che il signor Dott. Ferrara ebbe in quei giorni a soffrire turbe intestinali, fugaci però, e che, in un coi colleghi di questo spedale, esclusi subordinabili all'esperimento instituito, ed interpretai espressione della perniciosa influenza della stagione calda ed afosa, tanto più intollerante al signor Dottore da pochi giorni qui giunto da Varese.

Dell'esperimento in parola, io non ho potuto avere dal signor Dottor Ferrara notizie ulteriori, le quali — per l'involontario ritardo nella pubblicazione del presente lavoro — sono in grado di qui riferire, correggendo le bozze di stampa. Dell'esito di questa osservazione fui informato da una Nota inserita nella *Deutschen Medicinischen Wochenschrift*, N. 40, 1886, in forma epistolare, dai signori Prof. Dott. G. B. Grassi (Catania), e Dottor Ferrara, da Heidelberg, indirizzata a Kükenmeister.

Venni, per questa *lettera aperta,* a conoscere la fase ultima, e per moltissimi rispetti interessantissima, dell'esperimento da me iniziato a Milano e terminatosi felicemente ad Heidelberg.

Dall'accennata relazione (1) dell'esperimento da me istituito sul signor Dott. Ferrara, si apprende che, nel 46° giorno dall'ingestione delle larve di botriocefalo, furono constatate caratteristiche uova del cestode nelle feci del soggetto in osservazione: che i parassiti produssero a questi molestie man mano più vive, finchè al 56° giorno furono troncate coll'espulsione di tre *bei* botriocefali, l'uno della lunghezza di 480 centim., l'altro di 340, il terzo di 330.

(1) Lascio volentieri al signor Prof. G. B. Grassi il còmpito di una rettifica, promessa nel detto periodico, intorno questa Noticina da Lui pubblicatavi in collaborazione col signor Dott. Ferrara.

Questo decimo esperimento non mi poteva pertanto riescire più completo. Il medesimo, per essere giunto dopo gli altri, non ne ha certo minor valore; è anzi di essi non inutile conferma, colla singolare prerogativa di essere, nelle risultanze ultime, basato su dati da altri raccolti e con premura novissima banditi.

L'incompleto risultato dell'osservazione III (nel cane) — che fu istituita contemporaneamente alla V (nell'uomo) — il risultato negativo della VII (nell'uomo), lasciano motivo a ritenere che alterazioni non chiaramente dimostrabili dei parassiti propinati abbiano influito sull'esito dei due primi sperimenti, e per l'ultimo fosse mancata la disposizione all'infezione.

Credo sia a notarsi che in questo genere di indagini non si debba pretendere un'assoluta identità di risultati, nè si possa dimenticare che anche nell'esperimento spontaneo, quotidiano della esposizione di molti individui ad un'unica causa infettiva, non pochi, per buona ventura, se la passano impunemente. Così, restando nel campo dell'elmintologia, non tutti coloro che assumono carni panicate presentansi affetti da tenia. A quella ignota condizione di cose che diciamo disposizione, alla potenza digestiva dell'individuo che assume tali germi, alle intime alterazioni dei medesimi, sarà da ascriversi l'insuccesso. Però, io penso che gli esperimenti completamente riusciti non siano infirmati da quelli incompleti, o falliti.

A migliore apprezzamento dei fatti riferiti, riassumo nel seguente prospetto, a modo schematico, le risultanze più salienti delle osservazioni.

Esperimenti con larve ottenute dal Pesce Persico (Perca fluviatilis).

N° delle Osservazioni riferite	PROVENIENZA della larva	N° delle larve propinate	Durata dell'esperimento	N° dei botriocefali ottenuti	Lunghezza di ciascun elminto	N° delle proglottidi per ciascun elminto	Osservazioni
			giorni		Centim.	oltre	
I	Lago di Lecco .	4	33	4	1° 290 2° 280 3° 210 4° 140	— 1200 — *—	In cane da caccia di grossa taglia. * Mancante della porzione anteriore dello scolice, porta la proglottide terminale.
II	Lago di Ginevra	3	20	3	1° 71 2° 92 3° 115	— 500 —	In cane bastardo.
III	Lago di Lecco . Lago Maggiore .	5 6 (11)	30	1	65	600	In cane da caccia di media taglia.
IV	Lago Maggiore .	4	40	—	—	—	Uomo adulto. Reperto delle uova del botriocefalo nelle feci fin dal 24° giorno dell'esperimento.
V	Lago Maggiore .	4	—	—	—	—	Uomo adulto. Fallita la prova completamente.

Esperimenti con larve ottenute dal Luccio (Exos lucius).

N° delle Osservazioni riferite	PROVENIENZA della larva	N° delle larve propinate	Durata dell'esperimento	N° dei botriocefali ottenuti	Lunghezza di ciascun elminto	N° delle proglottidi per ciascun elminto	Osservazioni
			giorni		Centim.	oltre	
VI	Lago di Ginevra	6	18	6	1° 96 2° 104 3° 103 4° 107 5° 120 6° 140	— — 600 — — —	Cane da caccia di grossa taglia.
VII	Lago Maggiore (Ascona)	4	38	—	—	—	Giovane robusto. Risultato negativo.
VIII	Id.	3	10	2	1° 10 2°* 6	— —	Uomo adulto. * Incompleto nell'estremità caudale.
IX	Id.	4	39	4	1° 485 2° 500 3° 150 4° 565	1800 — — —	Uomo adulto. Constatate le uova opercolate nelle feci dopo il 23° giorno dell'esperimento.
X	Id.	3	56	3	1° 480 2° 340 3° 330	— — —	Giovane robusto.

La varia lunghezza totale dell'elminto, il vario numero delle proglottidi, la differente larghezza di esse credo non infirmino nell'insieme le risultanze ottenute.

L'ineguale grado di sviluppo, particolarmente in lunghezza, delle larve — che non fu possibile avere identiche per le diverse prove — il vario grado di vivacità delle medesime, e più ancora la ineguale durata degli esperimenti, sembrano a me ragioni sufficienti delle cifre sunnotate.

Le risultanze di queste prove sperimentali negli animali e nell'uomo, tanto più significative in quantochè, lo ripeto, furono compiute in un ambiente in cui il botriocefalo è raro assai, parmi soccorrano a sufficienza il numero non grande delle medesime.

I riferiti esperimenti mi sembrano a riparo di ogni eccezione, o critica, cause le scrupolose cautele di cui furono contornati, particolarmente per quelli eseguiti sul cane. L'esame preventivo delle feci dei soggetti presi in osservazione, la cura antelmintica preparatoria, la custodia continua dei cani, l'alimentazione loro unicamente con sostanze sottoposte a preventiva bollitura assicurano in via assoluta della impossibilità di altra infezione di germi di botriocefalo l. all'infuori di quella provocata collo sperimento.

I risultati ottenuti accertano pertanto la possibilità dello sviluppo completo nel cane e nell'uomo del botriocefalo l. dalle larve di esso assicurate, almeno fin qui, nel luccio e nel pesce persico, i quali costituiscono una duplice fonte di infezione fra noi, a Ginevra e probabilmente anche altrove, per l'uomo e per il cane.

II.

Studiata la derivazione del botriocefalo l. dalle larve dei due pesci comuni nei nostri laghi, il pesce persico ed il luccio, non sarà inutile qualche considerazione intorno ai molti malati di botriocefalo l. i quali potei avere in istudio. Di parecchi di tali casi ho già fatto parola nelle suaccennate pubblicazioni intorno al botriocefalo l.

In una di esse, discorrendo della geografica distribuzione del parassita, riferiva che, contrariamente alle affermazioni recenti anche di anatomi-patologi italiani (Taruffi, ecc.), era già stato dal Dubini (1) assicurato che « il botriocefalo l. « da noi non è al certo raro, anche negli indigeni......., « che G. P. Frank e delle Chiaie trovarono pure botrio- « cefali in individui originari dei nostri paesi. » E perciò, fin d'allora il chiaro elmintologo milanese dichiarava « falso « quanto asseriva il Blancard, che cioè, in Italia, come « nella Francia, nell'Inghilterra e nella Germania non si ri- « scontri che la T. Solium ».

Ad onta di quelle dichiarazioni, ad onta che anche recenti pubblicazioni (2) abbiano riferiti dei casi di accertato sviluppo

---

(1) Dubini, « Entozoografia umana ». Milano, 1850, p. 197.

(2) Grassi G. B., « Contribuzione allo studio della elmintologia ». (*Gazz. Med. Ital. di Lombardia*, N. 16, 1879). — « Intorno ad un botriocefalo dell'uomo ». (*Annali Un. di Med.*, 1880).

Parona E., « Tre casi di *bothriocephalus l.* di cui uno triplice ». (*L'Osservatore, Gazzetta delle Cliniche*, Torino, 1880).

Perroncito, « Il botriocefalo l. in Piemonte ». — Perroncito e

del cestode fra noi — ricordate da Bizzozero nell'aureo suo *Manuale di Microscopia Clinica* (1885), e da Perroncito (Op. c.), ed incompletamente accennate anche da Tommasi Crudeli nelle sue *Istituzioni d'anatomia patologica* (1884) — pure nelle pubblicazioni forestiere, anche meglio reputate, nelle traduzioni loro nel nostro idioma, e perfino in parecchie pubblicazioni italiane ripetonsi le solite inesattezze circa la distribuzione geografica del botriocefalo l.

Così Davaine, nell'articolo *Les Cestoïdes*, nel « Dizionario enciclopedico delle Scienze Mediche di Dechambre, » 1873, e nel suo *Traité des Entozoaires*, Paris, 1877; A Lutou, nell'articolo *Tenia*, nel « Dizionario di Medicina e Chirurgia di Jaccoud, » 1877; A. Heller, nella « Monografia sui parassiti intestinali, » nella « Patologia e Terapia Medica speciale » di Ziemssen; T. Spencer Cobbold nella sua opera « Sui Parassiti umani e degli animali, » 1879; Birch-Hirschfeld, nel suo « Trattato di Anatomia Patologica, » traduzione edita a Napoli nel 1878; Ziegler, nel suo « Trattato di Anatomia Patologica e Patogenesi, » traduzione Armanni, Napoli, 1883, riconfermano all'Italia il privilegio di una immunità che pur troppo non le appartiene.

Così, nel pregiato trattato di Strümpell (1), in un fascicolo della traduzione italiana, pubblicato di questi giorni, si ripete che il botriocefalo l. riscontrasi in Olanda, in Svizzera (Ginevra), nella Pomerania, nella Prussia orientale, ad Hambourg ed in Russia (provincie tedesche del mar Baltico); nella Germania centrale non fu fin qui osservato. L'autore della traduzione francese, e più ancora il traduttore e l'an-

---

Berti, « Botriocefalo l. duplice in un cuoco piemontese ». (*L'Osservatore, Gazzetta della Clinica di Torino,* 1880-81).

Parona E. « Intorno ai cestodi, e massime al *bothriocephalus l.*, raccolti in Varese ». (*Giorn. della R. Accad. di Torino, Gazz. degli Ospitali di Milano,* 1882).

(1) Strümpell, « Traité de Pathologie interne ». Traduz. Schranne, Paris, 1884. — Traduz. italiana Dr Angelo Scambelluri, annotata dal Prof. G. Paolucci. Milano, 1886.

notatore di quella italiana non si fecero nemmeno carico di una riga di richiamo.

E questo puossi ripetere per i trattati originali e per le traduzioni dei trattati di Laveran e Tessier (1) e di Guttmann (2).

Parmi proprio strano che cotali erronee affermazioni si continuino anche nelle pubblicazioni delle specialità.

Braun, ad esempio, nella sua Memoria citata sopra, « Intorno la storia dello sviluppo del botriocefalo l., » apparsa posteriormente alle pubblicazioni italiane, limitasi a dire che il platelminto della Svizzera s'irradia verso la Francia e verso il nord d'Italia, e Battelheim (3); in una conferenza Volkmann, fa la stessa dimenticanza, cui ripara in una noticina il traduttore Prof. Emery.

Neanche Railliet (l. c.) non accenna, nel prelodato suo trattato, alle recenti osservazioni fatte in Italia; lo stesso il Claus (4).

Ricordando le osservazioni di oltre trent'anni sono e quelle recenti fatte in Italia; si dovrà pertanto avere per certo che, contro la credenza che corre, il botriocefalo, fin dalla prima metà del corrente secolo fu assicurato da Dubini, da G. P. Frank e da Della Chiaie, di sviluppo indigeno fra noi, e che di recente il cestode venne dimostrato non raro in Lombardia ed in Piemonte. E perciò, pure ammesso che il botriocefalo l. più specialmente riscontrisi nella Svizzera occidentale, nel nord della Russia, in Svezia, in Polonia, nella Olanda, nel Belgio, in alcuni distretti tedeschi — come nella Prussia orientale, ad Amburgo — sarà a notarsi il reperto del

---

(1) Laveran e Tessier, « Nuovi Elementi di Patologia e Clinica medica ». Napoli, 1883. Traduzione con aggiunte dei Dott. Rummo e De Renzi.

(2) Guttmann, « Dei metodi clinici ». Traduzione in corso di stampa del Dott Bonfigli sull'ultima edizione tedesca.

(3) Battelheim, « I vermi nastriformi ed i fenomeni morbosi cagionati da essi ». Vallardi, 1882.

(4) Claus, « Traité de Zoologie ». 2ᵉ édition. Paris, 1884.

cestode nell'Italia superiore, almeno fin qui, in Lombardia e nel Piemonte.

Io penso altresì che osservazioni accurate porteranno a constatare il parassita più diffuso di quanto non appaia. Le risultanze delle osservazioni fatte sull'infezione dei pesci italiani, sulla vitalità dei parassiti, tale da far possibile l'infezione sperimentale con larve tolte a pesci speditì dai mercati esteri, rendono l'eventualità più probabile.

È ad ogni modo accertato, per le mie osservazioni, che il botriocefalo ha un focolaio d'infezione anche in Italia, nella zona lacustre prealpina; è assicurato che il verme riscontrasi sporadico nel piano lombardo e nel Piemonte, ed è probabile sia sparso anche in altre regioni d'Italia.

Le considerazioni surriferite portano all'ammissione che anche all'estero avvenga una diffusione del botriocefalo l. dai primitivi focolai d'infezione.

Della famiglia dei botriocefali io non ho, nei numerosi casi d'infezione, osservato mai altra specie all'infuori del *bothriocephalus l.* (Bremser). Non ebbi esemplare delle due altre specie di botriocefali sin qui riscontrati nell'uomo, il *cordatus* (Leuckart) ed il *cristatus* (Davaine).

Sarebbe stato importante raccogliere di tutti i casi soggetti alla mia osservazione la completa storia clinica; ma non pochi di essi mi furono gentilmente comunicati dai colleghi (1), i quali bene spesso di sfuggita, o da tempo, avevano visti i detti malati. È nota d'altronde la difficoltà di raccogliere informazioni sicure dagli affetti da verme solitario, malattia che un ridicolo pregiudizio ritiene umiliante e di conseguenza da tenersi celata.

Mi limiterò pertanto, in un quadro schematico, riportare

---

(1) Dottori Brambilla (Malnate), Caglioni (Ascona), Cantù e Casartelli (Tradate), Cicardi (Cuvio), Castiglioni (Azzate), Crugnola, Ferrario e Luraschi (Varese), Migliavacca (Caronno Ghiringhello), Petracchi (Varese), Rossati (Porto Valtravaglia), Sala (Casciago Brinzio).

quanto ho potuto assicurare per ciascuno dei casi che si offersero al mio studio.

E qui reputo necessario rilevare che il materiale riferito, raccolto in un quinquennio, non dà che una idea incompleta dell'estensione e frequenza dell'infezione nella città e nel contado di Varese. Quantunque molti colleghi mi abbiano, come dissi, cortesemente comunicate le osservazioni loro, pure il numero registrato nella tabella seguente è al sicuro di molto al disotto della reale frequenza e dell'estensione della infezione.

Quadro schematico dei casi di « Bothriocephalus latus » raccolti in Varese.

N° progressivo	SESSO		Età	Professione	LUOGHI ABITATI	ALIMENTAZIONE	Cura istituita	N° dei Botriocefali l.	Osservazioni
	M.	F.							
1	—	Ragazza	20	Domestica e tessitrice	Malnate - Biumo Inferiore (Varese).	Svariata, carni bovine, porcine, rare volte di pesci.	Kamala	3	
2	—	Donna	28	Cucitrice	P. L. esposti di Milano, quindi Varese.	Minestra, polenta, pane, talora carne di manzo, specie cruda, eccezionalmente mangiò pesci.	Estratto etereo felce maschio	1	*Toenia solium* concomitante.
3	Ragazzo	—	15	Filatore	Malnate (Varese).	Minestra, polenta, pane giallo, rarissime volte mangiò pesci.	Id.	3	
4	—	Bambina	5	—	Id.	Alimentazione comune al contadino.	Id.	1	

N° progressivo	SESSO M.	SESSO F.	Età	Professione	LUOGHI ABITATI	ALIMENTAZIONE	Cura istituita	N° dei botriocefali l.	Osservazioni
5	—	Donna	60	Servente	P. L. esposti di Milano, Marchirolo e Varese.	Dieta mista, carni di bue spesso e di maiale, eccezionalmente pesci	Estratto etereo felce maschio	2	*Taenia solium* concomitante, col seguito di cisticerchi cerebrali (1).
6	Uomo	—	46	Muratore	Biumo Inferiore (Varese.	Alimentazione comune agli operai, eccezionalmente pesce, mai carne cruda.	Id.	1	L'ammalato offriva inversione completa dei visceri toracici ed addominali.
7	Id.	—	62	Contadino	Abitò sempre a Varese; fu però a Lucerna per 5 mesi, 12 anni fa.	Alimentazione comune dei nostri operai.	Id.	7	Possibile l'infezione in Isvizzera.
8	Id.	—	45	Impiegato ferroviario	Pavia, Cremona, Novara.	Alimentazione mista, usò, non molte volte, agoni del lago di Como.	Id.	1	Questo malato sarebbe stato infetto fuori del focolaio varesino.

9	Giovane	—	20	Studente	Varese, Milano.	Dieta comune delle famiglie civili, rarissimo usò pesce.	Id.	1	Cinque mesi innanzi curato e guarito di *taenia solium*. Fino le minime proglottidi furono espulse; non fu trovato lo scolice.
10	Uomo	—	35	Salumiere	Varese, fu qualche ora a Lugano.	Dieta mista, abusò di cibi e di alcoolici.	Kamala	1	Possibile l'infezione in Isvizzera.
11	—	Donna	35	Domestica	Capolago (Varese), Milano, Varese.	Dieta mista senza predilezione per i pesci.	Id.	1	
12	Uomo	—	60	Muratore	S. Ambrogio Olona, S. Gallo, Zug, Sicilia, provincia di Bergamo.	Alimentazione comune ai nostri operai, quindi eccezionalmente pesce.	Estratto etereo felce maschio	2	Possibile l'infezione in Isvizzera.
13	—	Giovane	30	Domestica	Biumo Inferiore (Varese) e Varese presso famiglia civile.	Dieta mista	Id.	1	
14	Uomo	—	26	Conciatore pelli	Biumo Inferiore (Varese).	La comune dieta dell'operaio varesino.	Id.	1	L'eliminazione di un tratto di 5 metri servì alla diagnosi.

(1) Questo caso fu già riferito (Vedi la Memoria Parona E., « Intorno a tre casi di *cisticercus cellulosae* (Rudolphi) nel cervello dell'uomo ». (*Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, 1885).

Nº progressivo	SESSO		Età	Professione	LUOGHI ABITATI	ALIMENTAZIONE	Cura istituita	Nº dei botriocefali l.	Osservazioni
	M.	F.							
15	Uomo	—	40	Minatore	Brescia; lavorò al traforo del Gottardo.	Alimentazione varia . .	Estratto etereo felce maschio	1	Compagno a 227 anchilostoma, ad ascaris lombr., a tricocephalus d. Possibile l'infezione in Isvizzera.
16	—	Donna	30	Contadina	Malnate	Latte, frutta, farinacei, mangiò poche volte pesce.	Id.	2	
17	Giovane	—	14	Filatore	Id.	La comune degli operai di qui.	Id.	5	La lunghezza complessiva della massa espulsa fu di 50 metri.
18	Uomo	—	32	Carrettiere	Masnago, Milano, Torino, Genova.	Mista, eccezionale l'uso del pesce.	Id.	4	

20	Uomo	—	[illegible]	Contadino	Cuvio	Alimentazione comune .	Id.	1	
21	Id.	—	40	Negoziante	Svizzero domiciliato a Varese.	Alimentazione mista .	Id.	4	Possibile l'infezione in Isvizzera.
22	Id.	—	45	Contadino	Nato e domiciliato in un cascinale fra Azzate e Galliate.	Alimentazione comune al contadino.	Id.	1	
23	Id.	—	41	Id.	S. Ambrogio (Varese)	Id.	Id.	2	
24	—	Donna	30	Tessitrice	Varese	Alim. comune all'operaio.	Id.	1	
25	Uomo	—	20	Filatore	Malnate	Id.	Id.	1	
26	Id.	—	40	Contadino	Azzate	Id.	Id.	4	
27	—	Donna	32	Attendente alla casa	Varese	Id.	Id.	1	
28	Uomo	—	20	Studente (1)	Varese, Milano . .	Mista, rarissimo pesce .	Id.	1	

(1) Curato due anni innanzi di botriocefalo, di cui non si era rinvenuta la testa (*Oss.* IX). — Probabile nuova infezione per botriocefalo, del quale, per due anni intercorsi, non avea avuto molestie. Oggi il giovane è sofferente per emiplegia destra convulsiva da cisticerco cell. cerebrale (?).

Nº progressivo	SESSO M.	SESSO F.	Età	Professione	LUOGHI ABITATI	ALIMENTAZIONE	Cura istituita	Nº dei botriocefali l.	Osservazioni
29	—	Donna	25	Domestica	Nata a Mendrisio, domiciliata a Varese.	Alimentazione mista .	Estratto etereo felce maschio	3	Possibile l'infezione in Isvizzera.
30	—	Id.	30	Contadina	Malnate	Alimentazione comune .	Id.	3	
31	Uomo	—	50	Bracciante	Varese	Alimentazione mista .	Id.	7	Totale massa 18 met.
32	Id.	—	30	Contadino	Azzate	Alimentazione comune .	Id.	3	
33	Id.	—	25	Id.	Id.	Id.	Id.	—	Esame incompleto.
34	—	Donna	45	Domestica, filatrice un tempo	P. L. esposti di Milano fino a 5, Besozzo (Varese) da 20 anni.	Mista, usò non frequente di pesci.	Id.	1	L'espulsione di botriocefalo fu preceduta dalla spontanea eliminazione di un tratto del

35	—	Ragazza	13	Operaia	Nata e domiciliata a Biumo Inferiore, di cui non uscì mai.	Acqua buona e di pozzo. Dieta specialmente amilacea, qualche poco di lardo. Ricorda aver mangiato qualche rara volta pescheria minuta.	Id.	1	La malata che soffriva convulsioni epilettiformi, ebbe l'espulsione spontanea tratta di 5 m.
36	Uomo	—	30	Oste	Nato a Galliate Novarese, domiciliato a Varese. — Abitò presso alberghi in Milano, lago di Como, Genova, mai fuori della Lombardia e del Genovesato.	Mista, carni crude bovine, usò pesci sovente.	Id.	1	
37	—	Donna	37	Servente	Abitò per vario tempo Luvinate, Varese, Lomnago, Malgesso, Milano e fu qualche giorno a Brescia.	Zuppa, latte, formaggio, pane, carne bovina cruda non raro, rarissime volte pesce fritto, carni salate di porco.	Id.	4	I 4 vermi espulsi completi, ciascuno in un pezzo intero, misurano rispettivamente centim. 384, 350, 300, 270, in totale m. 13.
38	—	Bambina	4 1/2	—	Non lasciò mai Biumo Superiore.	Latte, uova, pane, minestra, carne cotta di manzo e di vitello, rarissimo carni di maiale crude o cotte. Mangiò 3 volte pesciolini minuti cotti, come è costume, nell'olio bollente.	Id.	1	

N° progressivo	SESSO M.	SESSO F.	Età	Professione	LUOGHI ABITATI	ALIMENTAZIONE	Cura istituita	N° dei botriocefali l.	Osservazioni
39	Uomo	—	18	Contadino	Oltrona al Lago, che non lasciò giammai.	Polenta, pane, minestra, qualche volta pesci, rarissimo il luccio, mai il barbo, sempre cotto.	Estratto etereo felce maschio	2	
40	—	Donna	25	Servente	Nata in Val di Marchirolo, domiciliata a Bosto (Varese) da 10 anni, non abitò altre località.	Alimentazione mista, mangiò raro assai dei pesci.	Id.	1	7 metri, pezzo unico.
41	—	Id.	10	Scolara	Abitò Milano fino al gennaio 1884, indi Barasso (Varese).	Alimentazione mista	Id.	2	
42	—	Id.	35	Servente	Nacque a Ghirla, da 16 anni a Varese.	Latte, uova, minestra, pane, carne; a Ghirla spesso di pesce.	Id.	1	
43	—	Id.	44	—	Nativa di Cerenido, abitante Tradate.	Verdura, carni crude di maiale.	Id.	3	Già curata col cusso
44	Uomo	—	40	Contadino	Porto Valtravaglia,	Dieta mista.	Id.	4	

Dalla considerazione del quadro surriferito risultano notizie che, mi pare, torna il conto di riassumere.

Ricorderò dapprima che, per sei dei malati, non è escludibile la possibilità d'infezione — avvenuta loro fuori d'Italia, avendo vissuto tempo vario all'estero — e per un caso l'infezione ebbe luogo od a Pavia, od a Cremona, od a Mortara.

Noterò il fatto che il verme assai sovente non è unico, contrariamente all'affermazione di Heller (l. c.). Nelle mie osservazioni, solo in 24 casi era unico. Il botriocefalo l. ebbi 6 volte duplice, 6 volte triplice, 5 volte quadruplice, 1 volta quintuplice e 2 volte settemplice.

Trovai il botriocefalo l. compagno alla *toenia solium*, rarissimo reperto secondo Davaine (l. c.); in un caso, compagno alla *toenia solium*, concomitante il cisticerco intracranico; in altro caso il botriocefalo l. svilupposși pochi mesi dopo la *toenia solium*, col seguito di atassia, di epilessia Jacksonia, di emiplegia destra transitoria, probabilmente da cisticerco molteplice intracranico. Il botriocefalo l. vidi di frequente associato all'ascaride l., al tricocefalo d. ed in un minatore del Gottardo associato, oltre a questi due nematodi, a 227 anchilostomi duod.

Avuto riguardo al sesso, dei 44 casi raccolti — contrariamente a quanto fu affermato per le tenie — il maggior numero, di 24, spetta al maschio, alla femmina solo 20. Rispetto all'età dei malati, il botriocefalo l. ho riscontrato nell'uomo nei varii periodi della sua vita, dal 4° anno al 60° di età, e cioè, 2 volte nel primo lustro, 3 nel secondo, 2 nel terzo, 4 nel quarto, 7 nel quinto, 8 nel sesto, 5 nel settimo, 5 nell'ottavo, 4 nel nono, 1 nel decimo e 3 nel dodicesimo lustro.

Riguardo alle professioni, è importante il constatare che 15 casi — di cui 13 occorsi in donna — spettano a persone più o meno direttamente in rapporto colla cucina — quali domestiche, attendenti alla casa, osti, salumieri — ricordando così davvicino l'osservazione antica di Wawruchk riguardo alla tenia. Non so se a Ginevra e nelle altre località, ove il botriocefalo l. è epidemico, siasi verificata tale circostanza. Gli

altri casi ho riscontrato in contadini: 9 casi pel maschio, 2 per la femmina: in filatori, 3 pel maschio, 1 per la femmina: in scolari, 3 casi nel maschio: in muratori, 2 casi. Gli altri cestodi spettano ad un commerciante, ad un minatore, ad un bracciante, ad un carrettiere, ad un impiegato ferroviario e ad un lavorante in pellami.

Non ho rilevato, durante il non breve periodo delle mie osservazioni, che in determinate epoche sia più frequente il reperto del botriocefalo l., che Rosen (Heller, l. c.) notò coincidere coll'epoca della pesca.

La *sintomatologia* della infezione del botriocefalo l., per quanto notai dai molti casi studiati, non differisce gran fatto da quella comune ai cestoidi. Può essa apparire clamorosa, può essere nulla, può simulare forme enteriche croniche, ed in un caso di una giovinetta mi diede l'apparenza, febbre a parte, d'una tisi. Si può ritenere in genere che, dei sintomi del botriocefalo l., molti sono comuni coll'elmintiasi in genere, altri gli sono proprii.

Sta per il botriocefalo l., come per gli altri cestodi, l'eventualità che solo la sorpresa di un tratto di strobila nelle feci segni al malato l'infezione, di cui non aveva avuto mai sentore. Pur tuttavia, il più spesso, sintomi più o meno gravi si avverano, e — non facendo particolare richiamo ai fenomeni nervosi che talora, in comune colle tenie, presenta anche il botriocefalo l. — questo, rispetto alle prime, dà, quale caratteristica, i fenomeni intestinali assai marcati sotto forma di sciolte ventrali ricorrenti, accompagnate di spesso da enteralgie. Sintoma patognomonico è l'eliminazione a periodi varii di tempo, di tratti nastriformi del verme — che ho visti lunghi fino a 5 metri — ad anelli più larghi che alti, biancastri o brunastri, fenestrati assai soventi, con una macchia più intensamente colorita, mediana, a rosetta, caratteri più appariscenti per distensione su piatto, o su carta bianca, e per essiccazione successiva di un breve tratto d'elminto.

Ma, d'ogni altro sintoma, il più importante, perchè più facile ad assicurare, è il fatto che, fin dal primo caso da me

pubblicato, mi aveva colpito, del passaggio quotidiano di numerose uova, sparse equabilmente nelle masse fecali. Queste uova, come è noto, sono ovali, assai grosse (lunghe 70-84 μ, larghe 48-56 μ), a membrana sottile e leggermente brunastra ed a contenuto a grossi granuli. Più o meno distintamente scorgesi, in prossimità ad uno dei poli dell'uovo, sotto forma di una sottile linea circolare, l'opercolo.

L'eliminazione delle uova è, per le prove sperimentali surriferite, assicurata assai pronta. Ricordo che, al 18° giorno (nel cane), al 20° giorno (nell'uomo) dalla propinazione della larva riscontransi già le uova del botriocefalo nelle feci. È perciò a tenersi in maggior pregio su ogni altro sintoma la ricerca delle uova, la quale, se potrà essere negativa nell'eventualità di non recente distacco di un lunghissimo tratto del verme, non tarderà a darci sicuro indizio pazientando pochi giorni nell'osservazione. Credo bene insistere su questo riguardo, anche perchè, dopo i molti progressi dell'elmintologia umana, che tanta importanza assunse nella patologia medica, in parecchi trattati di semiotica e di diagnostica recentissimi (1) non si fa motto sull'esame delle feci rispetto ai parassiti intestinali.

Non è il caso di spendere parole per la *diagnosi* differenziale fra botriocefalo l. e le due tenie più frequenti nell'uomo. Ricorderò che la *toenia solium* dà di preferenza turbe nervose, talora a base di materiali alterazioni indotte dal *cisticercus cell.* annidato nei centri nervosi. Accennerò che la *toenia medio-canellata* provoca del pari piuttosto fenomeni assai rilevanti nella zona nervosa anzichè sull'apparato intestinale. Io spesso constatai tendenza melanconica nei miei malati fino all'idea suicida. A differenza di quanto occorre pel botriocefalo l., sta il fatto, non esclusivo in modo assoluto alla *toenia medio-canellata*, che le proglottidi si eliminano irregolar-

(1) De Dominicis, « Manuale di Semiotica fisica ». Napoli, 1883. — Da Costa, « Trattato completo di Semiotica fisica e diagnostica media ». Traduzione del Dottor Meyer, con aggiunta del Prof. De Renzi. Napoli, 1886).

mente, anche all'infuori del momento della defecazione; frequente è il prurito al pedice. L'una e l'altra tenia hanno uova poco facilmente differenziabili fra loro, reperibili eccezionalmente nelle feci, e forse solo lorquando proglottidi mature di esse tenie si rompano nel cavo dell'intestino.

Per gli altri cestodi che furono pure osservati nell'uomo, quali la *T. nana*, la *T. cucumerina*, la *T. madagascariensis*, la *T. flavopunctata* di Wienland, forse esistente anche fra noi (1), ecc., sarà facile la diagnosi differenziale, oltrechè per gli evidenti caratteri proprii delle proglottidi di queste varie tenie, dal reperto per il botriocefalo l. del caratteristico suo ovo opercolato.

Rispetto il diagnostico sarà opportuno, all'incontro, ricordare che due altre specie di botriocefali furono notate nell'uomo, il *bothriocephalus cordatus* (Leuckart), ed il *bothriocephalus cristatus* (Davaine).

Il *bothriocephalus cordatus* descritto da Leuckart e da Krabbe, negato come specie a sè da Böttcher, è frequente nel cane in Groenlandia, e si trova colà anche nell'uomo. Lungo fino a 115 centim., il parassita ha testa corta, larga, cordiforme, con ventose limitate da due labbra salienti, poste alla parte ventrale e dorsale del verme. Alla testa, senza collo marcato, segue il capo con proglottidi che rapidamente crescono di lunghezza, per guisa che l'estremità anteriore del verme somiglia a lancetta. Circa 3 cent. dalla testa le proglottidi sono mature; a 6 cent. hanno il massimo di larghezza, portano nel mezzo chiazze chiare ed ai lati chiazze grigio-scure. La rosetta uterina è più stretta, più allungata di quella del botriocefalo l.; lo strobila presenta le proglottidi allargantesi sempre più fino alla metà circa di esso, degradando di poi verso l'estremo caudale.

Il *bothriocephalus cristatus* fu osservato due volte da Davaine nell'uomo, prima in un ragazzo nato e cresciuto a

(1) Parona E., « Caso di *toenia flavopunctata* (?) riscontrata in una bambina di Varese ». (*Giorn. dell'Accad. di Medic. di Torino*, 1884).

Parigi, di poi in un adulto dimorante nella Haute-Saône. Il verme è costituito da un nastro spesso, rigido, opaco, finamente ed elegantissimamente striato in senso trasversale, con un solco longitudinale mediano visibile sulle due faccie, formato per la più parte da depressione dei pori genitali. Sulla parte ventrale, questo solco è limitato da due strette frangie. Lo scolice è appiattito, ovale, lanceolato, puntuto in avanti, lungo 3 millim., largo 1 millim., dello spessore di 00^{mm},6. — L'estremità libera è puntuta, su ciascuna delle sue faccie piane presenta una cresta longitudinale saliente lunga 1 millimetro. Questa doppia cresta costituisce un vero rostro che è rigido e coperto di papille rialzate, disposte in serie. Non vi ha sicura apparenza di ventose; il collo non ha demarcazione speciale, si continua nello strobila e fino a 15 centim. dalla testa non misura che 1 millim. di larghezza; ma a 15, 20 cent. si allarga bruscamente raggiungendo 4 millim. di larghezza. Questa si aumenta fino a 90 centim. dallo scolice, toccando il massimo di 9 millim., decresce di poi, arrivando ad un minimo di 3 millim. trasversali; la lunghezza totale è di 3 metri. Gli anelli sono poco lunghi, il massimo di lunghezza toccando 1^{mm}15 a 90 centim. ove la larghezza delle proglottidi, come dissi, è massima. Gli anelli sono rimarchevoli per un solco del loro bordo posteriore che abbraccia l'anello successivo a manichetto. Tale rialzo dà allo strobila l'aspetto striato sulle faccie, dentellato sui margini. L'opacità delle proglottidi non permette distinguere organi genitali che sembrano già esistere a 15-20 centim. dallo scolice. L'orifizio del porro genitale è mediano; l'orifizio uterino sta dietro di questo. La rosetta uterina più stretta che per il botriocefalo l., le uova non differiscono gran che da quelle del botriocefalo l.

Pertanto, la diagnosi del botriocefalo l. sarà presumibile assai volte dai sintomi riferiti dal paziente; accertabile in modo positivo dal reperto delle uova nelle feci, dai caratteri delle proglottidi eliminate aggregate a nastro; differenziata in modo assoluto per l'esame comparativo dello strobila dalle altre due specie riscontrate nell'uomo.

Circa il *decorso* potei constatare, in un caso, il botriocefalo l. durare almeno da 18 anni; in altro da non più di 5 mesi, essendo stato in quell'epoca curato, con effetto, di una *toenia solium*. Per le prove sperimentali riferite, è sicuro che può essere constatato, pel reperto delle uova nelle feci, lo sviluppo completo del cestode dalla sua larva anche al 18° giorno nel cane, al 20° nell'uomo.

Riguardo il *pronostico* del botriocefalo l., è da ritenersi dei cestodi dell'uomo il più obbediente ad una metodica cura.

Senonchè, un'osservazione mi pare non oziosa a farsi, e cioè che, accertata la penetrazione a mezzo delle acque nel pesce, — preferibilmente nei suoi muscoli, più di rado negli organi interni, — del protoscolice del botriocefalo l., non è oggi escludibile in via assoluta l'eventualità nell'uomo di una panicatura, analoga a quella del *cisticercus cell.*

Non ripugna il pensiero che, come coll'acqua gli embrioni cigliati — derivati dalle uova del botriocefalo l., dopo un probabile stadio di vita libera, in cui compiono un passo nel loro sviluppo, — arrivano al pesce, così possano giungere ai muscoli, ai visceri dell'uomo e del cane.

E, sebbene stia il fatto che, per *toenia mediocanellata*, la quale in quasi tutta Europa va facendosi frequente in oggi, più che non sia la *toenia solium*, il caso di panicatura non sia assicurato — essendo messo in dubbio da Kückenmeister, quello pubblicato da Völckers di cisticerco del bue in un occhio umano — pure sarà interessante istituire opportune ricerche in riguardo all'infezione delle larve di botriocefalo l.

Ai medici e patologi delle plaghe in cui il parassita è diffuso, il provare se queste le siano possibilità teoriche, o se trovino esse riscontro nella pratica.

Non credo del caso insistere sulla *terapia* del botriocefalo l. Questo platelminto presenta sugli altri il vantaggio, come dissi, contrariamente all'opinione di Davaine (l. c.) e di Laboulbène (1), della più facile curabilità. Riportandomi a

(1) Laboulbène, « Des helmintes cestoïdes de l'homme, » ecc. (*Bulletin Général de Thérapeutique*. Paris, 1877).

quanto altrove ho dimostrato (1), ricorderò tuttavia che all'estratto etereo di felce maschio *recente e della migliore qualità*, credo debbasi, anche pel botriocefalo l., dare la preferenza sul kamala, sul kusso e sulla infinita serie dei tenifughi, per la facilità della medicazione, per l'economia, e, più che tutto, per la sicurezza e prontezza della cura.

Ma una questione sorge dalle premesse di questo lavoro, la necessità della *profilassi*. Senza insistere più oltre sull'eventualità di una infezione cisticercica del botriocefalo l. nell'uomo, troppo evidente la necessità di evitare un'infezione che arreca molestie non certo trascurabili.

La prodigiosa ovificazione del platelminto, la diffusa infezione del pesce, la tenacità di vita del protoscolice, la facilità e la prontezza dell'infezione, la probabile diffusione del parassita reclamano l'attenzione dell'igienista per questa questione, nuova fra noi. Mi parrebbero di grande importanza: la determinazione diligente delle località infette: l'esame del pesce da queste arrecate al mercato: la cottura diligente del pesce in genere, dell'infetto in particolare, escludendo, per le preparazioni alimentari non cotte, l'uso del pesce di località infette: l'esclusione, a scopo alimentare, delle acque in cui vivono pesci infetti.

Anzi, nella considerazione che poco chiaramente appare dalle annotazioni cliniche soprariferite, il nesso eziologico fra l'uso di carne di pesce e l'infezione per botriocefalo, nelle acque potabili devesi sospettare la più probabile via di trasmissione del cisticercoide del botriocefalo dal pesce all'uomo. Ciò posto, una questione igienica sorge importante per la eventualità di derivazione d'acqua potabile dai laghi, ad esempio, per Milano, dal lago Maggiore. Bertolus (l. c.) notò già il fatto che a Mosca, ove usasi acqua di sorgente, il botriocefalo l. è raro, mentre spesseggia il verme a Pietroburgo, a Riga, a Dorpat, ove usasi, come potabile, *l'eau de rivière*. Sa-

(1) Parona E., « L'estratto etereo di felce maschio e l'anchilostomiasi dei minatori del Gottardo ». (*Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, 1881).

rebbe proficuo studiare questa questione a Ginevra, nella considerazione che Vogt (l. c., pag. 13) assicura che, mentre mezzo secolo fa, *tout bon genevois hébergeait son ver* (bothriocephalus l.) ......, *aujourd'hui ce cestode est devenu beaucoup plus rare* ...., *j'ai souvent maintenant de la peine à m'en procurer.* E Vogt (l. c.) nega che ai provvedimenti presi in riguardo alle deiezioni umane si debba ascrivere tale fatto, chè le cloache, come un tempo, sono immesse nel Rodano. Non potrebbe dipendere, tale lodevole diminuzione della frequenza del botriocefalo l., dalle migliorie nella derivazione delle acque potabili?

Ad ogni modo, davanti a tante circostanze da chiarirsi, sarà cauto praticare la sollecita cura degli infetti di botriocefalo l., uomini, od animali domestici, in specie del cane, fabbricatori, a molte migliaia per giorno, di germi che in favorevoli condizioni ponno, sviluppandosi, infettare i pesci e raggiungere nell'uomo il completo sviluppo.

Giunto al fine di questo lavoro, credo non inutile ripetere che molte lacune restano a colmare innanzi di giungere alla completa illustrazione della genesi del botriocefalo l. e della sua strana diffusione geografica.

Questo studio, al certo, riescirà facile laddove il cestode è comunissimo, come nella provincia di Nordbotten, in cui nessuno degli abitanti è immune dal botriocefalo l. (Leuckart e Husse); a Ginevra, ove un quarto degli abitanti si disse infetto (Odier); a Pietroburgo, ove nel 15 $^{0}/_{0}$ degli abitanti trovasi l'elminto (Bireh-Hirschfeld); a Dorpat, ove il platelminto è comunissimo (Braun).

A completare la storia zoologica e clinica del botriocefalo l. sarebbe necessario uno studio diligente dei pesci dei varii laghi, nel duplice intento di assicurare quali laghi sieno infetti, quali immuni, e di vedere se, oltre il luccio ed il pesce persico, altri pesci ospitino il parassita. Importerebbe inoltre, di

un lago infetto, studiare se e quali località sieno immuni dall'infezione, cercando scoprirne la ragione; fare ricerche esatte circa i cestodi umani nelle località, ove man mano si trovassero le larve del botriocefalo l. infettare i pesci; paragonando in queste località la frequenza del botriocefalo l. con quella degli altri cestodi (1).

Tornerebbe utile studiare se altri animali, oltre l'uomo, il cane ed il gatto, possano essere terreno propizio allo sviluppo del botriocefalo l.

Visti questi punti, resterebbe ancora ad accertare l'immunità, che le mie ricerche porterebbero ad ammettere, per i pesci di fiume, ancorchè derivante da laghi infetti. — L'osservazione su pesci del Rodano, a monte ed a valle del lago di Ginevra, le quali ho tentato indarno instituire, potrebbe chiarire la cosa. E meglio ancora lo potrebbe Braun, di Dorpat, sull'Embach (governo di Livonia). Egli, nei pesci di questo fiume, unione fra i laghi Wierzärn e Peipus, potrebbe accertare il fatto e, meglio indagando sui pesci della Narwa che al Baltico, nel golfo di Finlandia, conduce le acque derivanti da tutto quel bacino lacustre. Rilevando le condizioni di quelle acque, potrebbesi forse trovare ragione del fatto curiosissimo e d'osservazione non recente, che il botriocefalo l. quasi ai paesi di lago è esclusivo.

Ma, oltre a tutto questo, resterebbe ad accertare lo stadio intermedio fra l'embrione cigliato e la larva che trovasi nei pesci; inquantochè questa, a grado di sviluppo notevole, trovasi già nelle tonache dello stomaco e dell'intestino, e non dissimile da quella innicchiata nei muscoli, nel fegato e nell'ovaio. Sarebbe a studiarsi se si abbia un nuovo stadio di sviluppo libero dell'embrione cigliato innanzi di penetrare nel

---

(1) Al proposito, gli egregi colleghi Dottor Antonio Caglioni, di Ascona, e Dottor Silvio Rossati, di Porto Valtravaglia, che mi offrirono la possibilità di constatare nel pesce di queste località l'infezione del protoscolice di botriocefalo l., mi favorirono nel tempo stesso bellissimi esemplari di botriocefalo l. espulsi da loro malati, che non avevano mai lasciati i nominati paesi.

pesce, ovvero se vi sia un primo ospite dell'embrione, col quale ospite la larva arrivi al pesce.

Riescirà del pari interessante l'indagare le fasi eventualmente regressive di questa larva nei muscoli, nei visceri dei pesci, e ciò forse tornerà possibile nei lucci, che vivono assai lungamente.

Un esperimento decisivo per chiarire la genesi del botriocefalo l., sarà la coltivazione delle uova di esso, o meglio, l'immissione di embrioni cigliati del cestode in un acquario, procurando l'infezione di lucci e pesci persici tolti, neonati, da fiumi immuni — la propinazione delle larve così ottenute al cane ed all'uomo.

Riescirà infine forse di molta importanza nella storia naturale di altri elminti umani e degli animali lo studio comparativo della larva[1], qui illustrata, con altre ad essa assai somiglianti, le quali riscontransi anche in non pochi pesci marini.

Io sarò lieto se altri, favorito anche dalle condizioni speciali di luogo potrà, collo studio degli accennati quesiti, giungere all'illustrazione completa di questo interessantissimo fra i parassiti dell'uomo.

Milano, 28 agosto 1886.

Spiegazione delle Figure.

FIG I. — Parassiti (ad nat.) innicchiati nei muscoli. — In *B* ripetuto il parassita rappresentato in *A*, rimosso il sottile strato che lo copriva.

FIG. II. — Parassita annidato nel bordo inferiore del fegato di un luccio (ad nat.).

FIG. III. — Ciste contenente un parassita, libera nel cavo addominale di un luccio:

a, ciste alla grandezza naturale. — *b*, ciste ingrandita (Koristka, oc. 3, ob. 4). — *c*, parassita contenuto nella ciste (a piccolo ingrandimento).

FIG. IV. — Parassita incistidato risiedente nel mesenterio di un luccio (Koristka, oc. 3, ob. 4).

FIG. V. — Parassiti liberati dai rapporti loro col pesce (ad. nat.).

FIG. VI. — Apparenze varie dei parassiti vivi ed in movimento (ad nat.).

FIG. VII. — Parassita a modico ingrandimento (Koristka, oc. 2, ob. 4, tubo abbassato): occupa due campi.

FIG. VIII. — Parassita ingrandito: estremità cefalica in *a*, caudale in *c*, corpo in *b* (Koristka, oc. 1, ob. 4).

FIG. IX. — Vari atteggiamenti dell'estremità cefalica della larva viva (Koristka, oc. 3, ob. 8).

FIG. X. — Corpo del parassita a forte ingrandimento (Koristka, oc. 3, obbiett. 8).

FIG. XI. — Granuli calcarei sparsi sul corpo del parassita (Koristka, oc. 3, ob. 8).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 4.

Labor. di Patol. Gen. ed Istologia dell'Università di Pavia, Prof. C. Golgi.

RICERCHE BACTERIOLOGICHE
SULLA
XEROSI CONGIUNTIVALE E SULLA PANOFTALMITE

DI

Achille MONTI

Studente di Medicina

(Tav. III).

In due casi di panoftalmite postoperativa mi venne dato di osservare isolato un microrganismo piogeno diverso dai piogeni che abbiamo imparato a conoscere per le ricerche di Rosenbach (1) e di Passet (2). In un caso di xerosi corneo-congiuntivale ho poi riscontrato il medesimo microrganismo. Col determinarne le proprietà morfologiche, il modo di comportarsi verso i mezzi di cultura e l'azione patogenica sugli animali, credo di poter indicare i caratteri specifici del parassita della xerosi non abbastanza dimostrati dalle ricerche discordi dei precedenti osservatori.

Storia. — Nei secreti purulenti dell'occhio fu già verificata la presenza dei piogeni comuni. Widmark (3) ha riscontrato

(1) Rosenbach F. J., « Mikrorganismen bei Wundinfectionkrankheiten ». Wiesbaden, 1884.

(2) Passet, « Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone, » Berlin, 1885.

(3) Widmark, « Bakteriologiska studier öfver dakryocystit, hypopyonkeratit, blefaradenit och flegmonös dakryocystit ». Stockolm-Hygiea, 1885.

lo *staphilococcus pyogenes aureus*, lo *staph. pyog. alb.*, lo *streptococcus pyogenes* e un corto bacillo; Sattler (1) ha osservato gli *staph. pyog. aur. alb.* e *citreus*, il *micrococcus cereus* ed il bacillo piogene pneumococciforme di Passet.

D'altra parte, nella xerosi corneo-congiuntivale epidemica, Reymond e Colomiatti (2) avevano già osservato un *corto bastoncino* che più tardi fu descritto da Neisser e Kuschbert (3). Leber (4) sostenne che accanto ai bacilli nella xerosi si riscontrano dei cocchi che egli osservò costantemente anche nelle colture sull'agar. Egli provò l'azione patogena delle sue colture introducendole nel sacco congiuntivale di coniglio; dopo tre giorni, durante i quali le palpebre furono tenute chiuse mediante sutura, l'occhio inoculato presentava un'ulcera della cornea.

Leber notò inoltre che la xerosi, oltre che alla panoftalmite, può dare luogo a una malattia generale mortale: nelle autopsie trovò microrganismi simili a quelli osservati sulla congiuntiva anche sulla mucosa dei bronchi e sulle papille renali infiammate.

Le colture sull'agar furono ottenute da Leber seminando non i secreti dell'occhio ma solo quelli delle papille renali; l'identità dei microrganismi osservati nei due casi fu indotta solo dalla somiglianza di forma.

Richard Schulz (5) fece osservazioni cliniche e anatomo-patologiche confermanti i reperti di Leber. — Kuschbert (6), invece, insistendo sulla presenza costante dei

---

(1) Sattler, *Bericht der ophthalm. Gesell. zu Heibelberg*, 1885, S. 18.

(2) Reymond e Colomiatti, *Atti del Congresso oftalmologico di Milano*, 1880.

(3) Kuschbert u. Neisser, « Zur Pathologie u. Aetiologie der Xerosis ». (*Breslauer ärztl. Zeitschr.*, 83, N. 4).

(4) Leber, « Die Xerosis der Bindehaut ». (*Graefe's Archiv*, Bd 29, Lf. 3, p. 225).

(5) Richard Schulz, « Beitrag zur Lehre von der Xerosis ». (*Graefe's Archiv*, Bd XXX, Lf. 4, p. 123).

(6) Kuschbert, « Die Xerosis conjunctivae ». (*Deutsch. med. Wochenschr.*, 1884, N. 21).

bacilli, ha giudicato che i cocchi fossero un reperto accidentale.

D'altra parte Scleich e Fuchs (1) osservarono microrganismi analoghi a quelli di Kuschbert sulla congiuntiva di persone apparentemente sane, così che, conclude Firket (nel *Manuel de Microscopie clinique*, par G. Bizzozero e Ch. Firket): « Mancando dati ben positivi sui caratteri biolo- « gici di questi microrganismi, sul loro modo di comportarsi « verso i mezzi di coltura, ecc., il *parassita della xeroftal-* « *mia* non sembra presentare dei caratteri che possano farlo « sicuramente riconoscere e permettano di considerarlo come « specifico ».

Le ricerche che ora io vengo a comunicare mi permettono di far meglio conoscere la biologia del parassita in questione osservato da me in due casi di panoftalmia postoperatoria e in un caso di xerosi con successiva panoftalmite.

Sulla panoftalmite.

Le mie prime osservazioni si riferiscono a due ammalati della clinica del Prof. Rampoldi, nei quali, quasi contemporaneamente, dopo una operazione di cataratta, si sviluppò una infiammazione purulenta di tutto il bulbo oculare. Una traccia del pus contenuto nella camera anteriore, presa, attraverso la ferita della cornea, mediante un ago di platino sterilizzato, stesa su un vetrino e trattata col metodo di Gram, presentò numerosi microrganismi bacillari.

Coltivazioni. — Traccie di pus raccolte colle medesime cautele furono seminate in agar e in gelatine. Si ottennero colture pure di una unica specie di microrganismi vegetante ugualmente bene lungo i solchi e lungo le punture.

Come nelle primitive seminagioni di pus, così nei trasporti successivi si osserva sull'agar a piatto, già dopo 24 ore, a

(1) Citati nel « Manuel de Microscopie clinique » par J. Bizzozero et Ch. Firket. Paris, 1885.

35-37 C., una striscia costituita di piccoli punti che vanno confluendo ed hanno un colore biancastro. Nei giorni successivi la coltura cresce in superficie, vegeta un po' più abbondantemente nella parte centrale e va appianandosi verso la parte periferica. Crescendo di spessore diventa sempre più opaca ed assume un tono leggermente giallastro caseoso. Se l'agar su cui si sviluppa è densa e ben asciutta, la colonia prende un aspetto caseoso a granuli nella parte centrale (che ricorda una superficie fresca di formaggio), e presenta contorni frastagliati, dendritici. — Nelle provette (*impfstich*), oltre l'efflorescenza superficiale, si ha una elegante vegetazione lungo la puntura in forma di granuli minuti, opachi, biancastri, di diversa grossezza, fittamente addossati l'uno all'altro.

Sulla gelatina il microrganismo si sviluppa ugualmente bene lungo i solchi come lungo le punture senza liquefare questo mezzo nutritivo. Sulle patate forma colonie bruno-chiare.

Le colonie crescono rapidamente e abbondantemente sull'agar tenue (1/2 %), lentamente sull'agar densa. Crescono anche sotto una colonna di gelatina. — Questo microrganismo quindi è un anaerobio facoltativo.

All'esame microscopico le colonie appaiono costituite da corti bastoncini arrotondati alle estremità, disposti di solito in coppie. La loro lunghezza è variabile: talvolta sono così brevi che si rimane in dubbio sulla loro forma. Tuttavia, dopo un esame accurato coll'immersione omogenea, non si può dire che essi abbiano il contorno nettamente circolare che presentano, per esempio, gli streptococchi.

Le coppie sono talvolta in serie longitudinale, talvolta in serie trasversale. Più spesso i due bacteri stanno obbliquamente accostati l'uno all'altro. Non raramente si osservano dei gruppi regolari di quattro microrganismi (tetradi), qualche volta si hanno dei gruppi anche più numerosi regolarmente ordinati per due in senso trasversale. Non mancano anche le catenelle in serie longitudinale.

Quantunque non formino vere zooglee, questi bacteri, quando

sono accumulati, hanno nell'insieme un aspetto caratteristico che facilmente li fa riconoscere, e che devesi appunto alla suddescritta disposizione.

Prove sugli animali.

I. — Per mezzo di una lancetta sterilizzata con sublimato all'1 % e poi lavata con alcool assoluto, s'introdusse una tenue traccia di una coltura pura nella camera anteriore dell'occhio sinistro di un coniglio. Nell'occhio destro si praticò una ferita identica attraverso la cornea con una lancetta sterile.

Dopo 24 ore l'occhio destro era già quasi guarito, il luogo della ferita non presentando nè infiltrazione, nè traccia di suppurazione, era appena riconoscibile. L'occhio sinistro presentava iperemia della congiuntiva bulbare nel segmento corrispondente alla ferita corneale, infiltrazione dei margini di questa, depositi fioccosi nella camera anteriore. A questo punto, premessa una lavatura antisettica della congiuntiva, fu fatta una seminagione di controprova col contenuto della camera anteriore. Si ottenne puro il microrganismo inoculato.

Successivamente le condizioni si aggravarono: l'occhio divenne assai gonfio e finì con un'interna suppurazione totale.

Questo esperimento fu ripetuto più volte e si ebbero uguali risultati; in qualche caso, dopo un periodo d'infiltrazione dei margini della ferita e d'intorbidamento dell'acqueo, si ebbe la guarigione con esito di cicatrice corneale.

Furono istituite delle ricerche comparative coi piogeni già noti. In un coniglio si fece una ferita asettica attraverso la cornea dell'occhio destro; nell'occhio sinistro si introdusse una piccola colonia di Staph. pyog. alb. nella camera anteriore. Si ebbe anche in questo caso la guarigione asettica dell'occhio destro e la panoftalmite nell'occhio sinistro con decorso forse più rapido di quello della panoftalmite bacillare.

II. — Nell'occhio destro di un coniglio fu fatta una leggera ferita superficiale della cornea con una lancetta sterilizzata come sopra. Nell'occhio sinistro fu fatta una ferita analoga colla lancetta previamente sterilizzata e poi intinta in una coltura dei bacilli in questione. Dopo 24 ore, la ferita dell'occhio destro era quasi irriconoscibile; la ferita dell'occhio sinistro era rappresentata da un

[illegible]

[illegible] di un topo,

che, dopo 24 ore, venne ucciso. In vari organi della cavità addominale si trovarono i soliti depositi purulenti dei quali fu fatta una seminagione sull'agar che dette nuovamente le note colonie dei bacilli inoculati.

Classificazione. — Determinati così i caratteri morfologici, lo sviluppo sui mezzi solidi trasparenti e le proprietà patogeniche del microrganismo trovato, mi domandai a quale dei già descritti piogeni avrebbe potuto corrispondere. Passet (1) ha coltivato, da un ascesso all'ano, un microrganismo che si sviluppa sull'agar in colonie punteggiate biancogrige, che non fonde la gelatina e che ha l'aspetto di un corto bacillo (*Bacillus pyogenes foetidus*). Ma, mentre noto che non mancano punti di somiglianza, osservo che Passet, dietro le inoculazioni, riscontrava i suoi bacilli nel sangue, e nulla al luogo dell'innesto, ciò che a me non è ancora accaduto. Widmark (2), in un caso analogo ai miei, in « un ipopion accompagnante un'infiammazione susseguente all'operazione della cataratta e che determinò la distruzione dell'occhio, » trovò un corto bacillo che forse è uguale a quello studiato da me, ma i dati morfologici e biologici forse troppo concisi che quell'autore ne fornisce, non mi hanno conceduto con sicurezza d'identificare la *specie*.

Le mie ricerche erano a questo punto, quando un caso di xerosi corneo-congiuntivale, pure presentatosi nella clinica del Prof. Rampoldi, mi fornì nuovo materiale di studi e nuova luce sulle osservazioni precedenti.

Sulla xerosi.

Nel caso di xerosi da me osservato trattavasi di una donna già molto denutrita per una pregressa febbre puerperale. In essa si osservarono dapprima isole schiumose puntiformi al margine corneo-sclerale, congiuntiva bulbare poco iniettata

(1) Passet, op. cit.
(2) Widmark, op. cit.

e sollevabile nei movimenti del bulbo; si ebbe poi un'ulcerazione nel centro della cornea e ipopion, da ultimo suppurazione nell'interno di tutto il bulbo oculare.

Con un ago di platino sterilizzato si seminò sull'agar una traccia dei detriti dell'ulcera corneale. Tra le varie forme sviluppatesi si riuscì ad isolare, mediante le colture a piatto, colonie più ricche punteggiate di un bianco tendente al grigiastro cremoso, costituite di bacilli, ricordanti, per la forma, per la grossezza, per il caratteristico modo di disporsi i bacilli trovati nei casi suddescritti di panoftalmite. Identico fu il modo di comportarsi anche sulla gelatina.

Allora ho seminato i due bacilli (quello trovato nella panoftalmite e quello ottenuto dalle colture di xerosi) su una medesima agar; quando le due colonie si sono sviluppate mostrarono un aspetto e un modo di comportarsi del tutto uguale, così che non si sarebbe potuto distinguere l'una dall'altra.

Le inoculazioni eseguite sugli animali nelle diverse maniere già tenute per il bacillo trovato nella panoftalmite dettero i medesimi effetti.

Quando nell'ammalata di xerosi si sviluppò la panoftalmite, le seminagioni a piatto del contenuto del bulbo oculare dettero pure il noto bacillo come nella panoftalmite postoperativa.

Conclusi pertanto che il bacillo piogeno riscontrato nella panoftalmite postoperativa era identico al bacillo della xerosi.

Per controllare le osservazioni di Schleich e di Fuchs ho seminato i secreti congiuntivali dell'occhio sano di individui dimoranti nel medesimo ambiente ospitaliero ove stavano i malati di panoftalmite e la malata di xerosi. Finora (in cinque casi osservati) io non ho mai ottenuto da queste colture il bacillo in discorso; ho osservato invece costantemente una vegetazione di bianche colonie costituite di cocchi disposti in accumuli analoghi a quelli che si sviluppano accanto ai bacilli caratteristici nelle colture di xerosi.

Pertanto ritengo con Kuschbert che i cocchi nella xerosi

sieno un reperto accidentale, e che l'agente morbigeno sia il bacillo, come le inoculazioni tenderebbero a dimostrare.

Gli esperimenti sopraricordati provano già che questo bacillo ha una determinata proprietà patogenica quando sia introdotto nella camera anteriore o nelle sierose. Ma, esso, in condizioni particolari, può esercitare un'azione morbigena anche sulla cornea intatta, come lo dimostrano le seguenti prove.

Una grossa colonia di bacilli introdotta nel sacco congiuntivale di un coniglio indusse un'alterazione appena apprezzabile, un lieve catarro che in breve tempo scomparve.

In un altro coniglio, dopo introdotta una grossa colonia di bacilli, si chiusero strettamente le palpebre (come ha fatto Leber) con alcuni punti di sutura interessanti solo gli esterni tegumenti. Dopo due giorni, tolta la sutura, si trovò nel sacco congiuntivale un'abbondante raccolta cremosa costituita di leucociti numerosi, di lamine epiteliali in degenerazione adiposa, di goccioline di adipe e di bacilli. La cornea presentava una grande macchia opaca biaco-giallastra, la congiuntiva era fortemente iperemica.

In rapporto al primo esperimento notiamo che non mancano le osservazioni di leggerissimi casi di xerosi rapidamente guaribili (Kuschbert). Ricordo altresì che anche i piogeni comuni non determinano suppurazione se, essendo intatte le vie lacrimali, possono essere asportati dalla corrente continua delle lacrime (Vedi in proposito anche gli studi di Widmark).

Nel secondo esperimento il sacco congiuntivale chiuso deve aver servito di camera d'incubazione.

Mi sembra lecito per ora di concludere (riservandomi di far altri studi sulla infezione generale in seguito a xerosi) che nella xeroftalmia si riscontra un bacillo ben caratterizzabile per la forma e per il modo di sviluppo sui mezzi di nutrizione, dotato di proprietà patogeniche. Questo microrganismo pertanto si può considerare come il parassita della xerosi

senza attribuirgli quel carattere di specificità che hanno altri microrganismi. Esso infatti, dopo la xerosi della congiuntiva, può dare la gangrena della cornea e la suppurazione di tutto il bulbo, ma può dare la suppurazione anche senza xerosi, comportandosi analogamente ai piogeni comuni, come si osservò nei due casi di panoftalmite postoperativa.

È verosimile che i microparassiti della xerosi — come bene spesso i piogeni comuni, — più facilmente invadano i tessuti quando una lesione traumatica apra loro la via, e che nei casi di panoftalmite da me studiati, tali microrganismi, giacendo accidentalmente nel sacco congiuntivale degli ammalati di cataratta, abbiano trovato nella ferita operativa una porta d'ingresso al bulbo oculare.

Le gelatine di coltura adoperate in queste ricerche furono preparate secondo il metodo di Koch, quale è descritto da Hüppe (1) e da Bordoni-Uffreduzzi (2).

L'esame delle forme bacteriche fu fatto col microscopio Zeiss munito di obbiettivo ad immersione omogenea.

Al Prof. Rampoldi, che mi ha invitato a intraprendere queste ricerche, e al Prof. Golgi, che mi ha forniti tutti i mezzi per eseguirle, porgo qui i più sentiti ringraziamenti.

(1) Hüppe, « Die Methoden der Bakterienforschung ». Wiesbaden, 1884.
(2) Bordoni-Uffreduzzi, « I microparassiti ». Torino, 1885.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 5.

Istituto Fisiologico della R. Univ. di Palermo diretto dal Prof. Fubini.

AZIONE DELLA BILE SUI MOVIMENTI DEL CUORE

RICERCHE

DEL DOTTOR

Francesco SPALLITTA

I.

Il *rallentamento del polso* fu uno dei sintomi dell'ittero semplice e dell'ittero dipendente da grave affezione epatica, riconosciuto già da molto tempo.

Contro l'asserzione di Vierordt, che l'iniezione artificiale di bile o di principii biliari nel circolo sanguigno, riesca del tutto innocua, stanno gli studi del Röhrig (1), che dimostrarono nel coniglio avvenire la morte in seguito all'iniezione di bile per l'influenza, che essa produce sul cuore — gli acidi biliari rallentare il polso se iniettati nel circolo sanguigno — e gli effetti sopra il cuore manifestarsi anche dopo la recisione dei vaghi.

Il Röhrig spiega l'effetto degli acidi biliari sopra il cuore per la dissoluzione, che apportano sui globuli rossi del sangue, onde si ha debolezza del miocardio per deficiente nutrizione dei nervi cardiaci.

Il Fasce (2), ripetendo le esperienze del Röhrig, trova

(1) Röhrig, « Ueber der Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit nell'*Archiv der Heilk.*, 1863.

(2) Fasce, « La bile e l'acido glicocolico nel sangue dei cani e dei conigli ». (*Gazzetta clinica dell'Ospedale civico di Palermo*, 1869).

poco esatta l'interpretazione, che questi dà alle sue osservazioni. — Constata l'azione dissolvente dell'acido glicocolico sui globuli rossi del sangue, e non dubita punto che, introdotto nel medesimo in grandissima copia, possa sciogliere i globuli rossi e paralizzare il cuore; ma l'azione di questo acido non la trova così pronta e così grave come la crede il Röhrig. — Egli opina che il Röhrig abbia spesso attribuito la morte dei suoi animali all'azione della bile e dei suoi acidi, mentre invece essi morivano per altre circostanze non avvertite dallo sperimentatore.

Nelle osservazioni pubblicate dal Prof. Fasce, che sperimentò sui cani e sui conigli mediante iniezioni di grande quantità di bile e di acido glicocolico, non si osserva diminuzione delle contrazioni cardiache; invece si trova qualche volta frequenza maggiore del normale, frequenza, che l'autore attribuisce con probabilità alle flogosi suppurative, che soffrirono gli animali nei punti, dove vennero praticate le iniezioni, piuttostochè ad un'azione specifica degli elementi biliari.

Lo stato normale delle pulsazioni, o un leggero aumento delle stesse, che non di rado si osserva negli individui itterici o negli animali, ai quali venne introdotta nel circolo grande quantità di bile, devesi ripetere con più ragione alla febbre, che suole spesso aggravare l'itterizia, e che spesso ancora suole manifestarsi per le flogosi traumatiche, cui vanno soggetti gli animali per le iniezioni praticate.

Ora il Jaccoud (1) scrive nella sua patologia: « dacchè « appare l'ittero, il *polso si rallenta;* se non vi è febbre, il « polso scende sotto la media normale; nel caso contrario « diminuisce da 20 a 30 pulsazioni, in guisa che, in un it- « terico, il polso di frequenza normale deve essere ritenuto « per polso febbrile ».

Il Ranke (2), iniettando una soluzione di bile o gli alcali

(1) Jaccoud, « Patologia interna ». 1880.

(2) J. Ranke, « Blutvertheilung und der Thätigkeitwechses der Organe ». (*Centralblatt*, 1872, p. 90).

della bile nella vena giugulare, vide la morte avvenire con i sintomi di soffocazione. — Il cuore destro e l'arteria polmonare contenevano masse di sangue coagulato; nel cuore sinistro il sangue era fluido. — Iniettando cenere di bile nella stessa concentrazione, in cui si trovano le parti della bile, constata che non si producono disordini se le quantità iniettate non sono molto grandi. — Dei varii elementi della bile attribuisce agli alcali degli acidi biliari la causa dei fenomeni indicati, e crede che *essi agiscano non direttamente sul cuore*, ma eccitando il coagulo del sangue in vicinanza del cuore, donde la morte. — I corpuscoli sanguigni, che si sciolgono nei sali biliari, secondo il Ranke, emettono sostanza fibrinoplastica.

Feltz e Ritter si sono in modo speciale occupati di questo argomento. — In una serie di lavori, studiarono clinicamente e sperimentalmente l'azione, che la bile e i suoi sali esercitano introdotti nell'organismo.

In un caso d'itterizia grave constatarono con l'analisi chimica e l'esame istologico del sangue, una dissoluzione dei globuli rossi. — Non potendo sussistere l'idea di un avvelenamento per fosforo dopo i risultati negativi avuti nell'analisi chimica; non potendo le più minute ricerche dare indizio di fermentazione intra-organica, poichè il sangue non conteneva nè bacterii, nè bacteridi, nè vibrioni; non potendo pensare all'esistenza di un'atrofia gialla acuta del fegato dopo l'esame macroscopico e microscopico dell'organo epatico, si domandarono se mai fossero in presenza di un intossicamento determinato dalla bile o da uno dei suoi prodotti.

Intrapresero uno studio sperimentale sugli animali, osservando i fenomeni, che avvenivano in seguito ad iniezione di bile.

Confermarono l'azione dissolvente della bile sopra i globuli rossi e bianchi. Il sangue acquista una grande mobilità. Al microscopio i corpuscoli si mostrano intatti quanto alla loro forma, ma modificati in quanto concerne la loro elasticità. Dippiù, il sangue diventa molto fluido; abbandonato all'aria,

[illegible] che indica [illegible]

I medesimi autori studiarono poi in un modo speciale l'azione che i sali biliari esercitano sul cuore.

Ecco i risultati delle ricerche sperimentali da loro istituite:

Le iniezioni di bile a [illegible] dose [illegible] ripetute, diminuiscono il numero delle contrazioni cardiache.

Le iniezioni di [illegible] non modificano il polso anche alla dose di [illegible] grammi.

La colesterina non ha influenza sulla circolazione. Solo i sali biliari hanno influenza sul polso.

Il numero delle pulsazioni diminuisce in seguito alla iniezione di sali biliari nella vena giugulare di un cane.

Si domandarono poi come agiscono i sali biliari per produrre l'alterazione indicata sul cuore. Credono che la loro azione avvenga specialmente nel tessuto muscolare, cioè che i sali biliari abbiano un'azione paralizzante sulla contrattilità muscolare. Così verrebbe a spiegarsi il minor numero delle pulsazioni del cuore (2).

II.

L'azione della bile e dei suoi sali, nel produrre una diminuzione delle contrazioni cardiache, fu dimostrata dalla clinica e dall'esperimento.

Ma come agisce la bile per produrre l'alterazione indicata? È sopra il sangue o sopra il sistema nervoso, che spiega la sua azione?

È questo il problema, che oggidì non pare definitivamente risoluto, e sul quale abbiamo indirizzato le nostre ricerche.

Il **Röhrig**, per il primo, assegnò la causa alla dissoluzione,

---

(1) Feltz et Ritter, « Études cliniques et expérimentales sur l'action de la bile et de ses principes introduits dans l'organisme, 1874 ».

(2) Feltz et Ritter, « De l'action des sels biliaires sur le pouls, la tension, la respiration et la température ». (*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1876).

che gli acidi biliari producono nei globuli rossi del sangue, donde la debolezza del miocardio per deficiente nutrizione.

Feltz e Ritter, pure ammettendo la dissoluzione dei globuli sanguigni nei casi di grave avvelenamento di bile, attribuiscono la diminuzione delle pulsazioni all'azione paralizzante, che gli acidi biliari esercitano sulla contrattilità muscolare del miocardio.

Dal fatto poi che l'azione dei sali biliari sul cuore persiste anche dopo la sezione dei nervi pneumogastrici, si è voluto escludere ogni influenza del sistema nervoso.

Pare però che dagli sperimentatori si sia assegnata poca importanza ad un dato molto interessante. — L'anatomia e la fisiologia ci hanno dimostrato come il cuore ha dei centri nervosi proprii (*gangli intrinseci*), che dànno rami alle fibre nervose del cuore, ne inducono la contrazione allorchè vengono stimolati dal sangue, e ciò sia dentro che fuori l'organismo, per cui, il cuore di alcuni animali, asportato dal corpo, può continuare a contrarsi per lungo tempo, e ciò in virtù di detti gangli intrinseci.

Ora, la diminuzione dei movimenti cardiaci sino all'arresto di essi, nei casi di avvelenamento di bile, non puossi attribuire ad un'azione diretta, che spiegano i sali biliari sui ganglii proprii del cuore?

Cominciamo col dare un cenno delle numerose esperienze fatte indicando il modo come furono condotte.

Abbiamo sperimentato sul cuore di rana asportato dall'animale, il quale, posto in adatte condizioni, conserva per molto tempo la vitalità nei suoi movimenti.

Il cuore così staccato e pulsante si sospendeva in un piccolo bicchiere che conteneva 1/3 di siero di sangue di coniglio e 2/3 di una soluzione di cloruro di sodio (0,75 %), o che conteneva la sola soluzione di cloruro di sodio. — Si enumeravano le pulsazioni del cuore nell'unità di tempo, e poi si poneva in un altro piccolo bicchiere, che conteneva della bile o uno dei suoi elementi, sciolto in uno dei liquidi precedenti, e nuovamente si enumeravano le pulsazioni nell'unità di tempo.

Similmente, staccato il cuore dalla rana, lo si teneva sotto l'azione della circolazione artificiale di siero clorurato, o di semplice soluzione di cloruro di sodio nelle cennate proporzioni. — Aggiungendo poi al liquido circolatorio della bile, si osservava la sua influenza sui movimenti cardiaci. Abbiamo adoperato per tale scopo un apparecchio, che, nelle sue parti essenziali, rassomiglia a quello di Bowditch (1).

È chiaro che in tal modo, sulle modificazioni che si verificano nel cuore, abbiamo escluso ogni influenza, che potrebbero apportare la costituzione del liquido nutritivo e il sistema nervoso centrale.

Si sperimentò con la bile di diversi animali: bue, cane, pecora, cavia, e si ottennero gli stessi risultati. — Si sperimentò separatamente con l'acido glicocolico e taurocolico.

Così istituite le esperienze, eccone i risultati.

III.

Esperienza I.

Si estrae il cuore da una rana e si sospende pulsante in un piccolo bicchiere che contiene $^1/_3$ di siero di sangue di coniglio e $^2/_3$ di soluzione di cloruro di sodio (0,75 $^0/_0$).

Enumerate le contrazioni cardiache risultano:

56	in 1'
52	»
60	»

Ponendo poi lo stesso cuore in un altro bicchiere che contiene lo stesso liquido con la *bile di bue* nel rapporto di 10 : 100, si ha nelle successive enumerazioni:

Pulsazioni . . .	52	in 1'
» . . .	22	»
» . . .	0	

Riponendo il cuore nel semplice siero clorurato ricompaiono le pulsazioni, che si arrestano poi nuovamente nel siero con bile.

---

(1) Bowditch, « Ueber die Eigenthumlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen ».

Potemmo confermare quello, che ebbero a notare Feltz e Ritter (1), che, nei cuori in contatto con la soluzione biliare, prima di tutto comincia a mostrarsi un'atonia del ventricolo, tale, per cui dapprima le sistoli diventano più rare e poi mancano del tutto. Le orecchiette sole continuano a contrarsi.

Avvertiamo sin d'ora che nella tavola precedente ed in tutte le successive noi indichiamo l'arresto completo del cuore, cioè del ventricolo e delle orecchiette, poichè l'assenza completa delle sistoli del ventricolo compare qualche tempo prima di quando noi l'indichiamo nella tavola.

Esperienza II.

Si prepara il cuore di rana come nella esperienza precedente:

Pulsazioni normali (2) . . 44 in 1'
» . . 41 »

All'azione della *bile di bue:*
Pulsazioni . . . . 38 »
» 0

Riponendo il cuore nel semplice siero clorurato si riprendono i movimenti:

Pulsazioni . . . . 34 in 1'

Esperienza III.

Avendo ottenuto nelle esperienze precedenti l'arresto del cuore quando era posto in contatto della bile, ci sorse il dubbio se mai il muco, che contiene la bile, potesse agire sulle fibre muscolari del cuore arrestandone le contrazioni.

Abbiamo voluto pertanto, in quest'altra serie d'esperienze, ado-

---

(1) Feltz et Ritter, « De l'action des sels biliaires sur le pouls, la tension, la respiration et la température ». (*Jour. de l'Anat. et de la Physiologie*, 1876).

(2) Dichiariamo che da ora innanzi, per *pulsazioni normali*, intendiamo le contrazioni del cuore posto in contatto col miscuglio del siero di sangue di coniglio e la soluzione di cloruro di sodio, mentre per *pulsazioni sotto l'azione della bile* intendiamo le contrazioni del cuore in contatto col miscuglio precedente, in cui si è disciolta una determinata quantità di bile.

perare la *bile di bue* privandola del muco nel modo seguente, secondo i consigli del Moriggia (1).

Presi 20 cc. di bile di bue, si è trattata con alcool sino a farne precipitare tutto il muco che conteneva; indi si è filtrata e si è posta ad evaporare al bagno maria per privarla dell'alcool. Così ridotta si è sciolta in 20 cc. d'acqua, e poscia si è rievaporata fino a ridurre la bile alla quantità primitiva.

Si è sperimentato con la bile così preparata e sciolta nel siero clorurato nella proporzione del 10 $^0/_0$.

In questa terza esperienza e nelle successive abbiamo anche notato quanto tempo dopo che il cuore è sotto l'azione della bile avviene l'arresto delle pulsazioni e le modificazioni che gradatamente subisce il numero delle contrazioni cardiache.

Si prepara il cuore della rana come precedentemente:

Pulsazioni normali	56	in 1′
»	57	»
Azione della bile — Pulsazioni .	55	»
Dopo 2′ . . . . » .	53	»
» 5′ . . . . » .	39	»
» 7′ . . . . » .	0	

Riponendo il cuore così arrestato nei suoi movimenti nel siero di sangue clorurato, riprende le sue contrazioni che risultano 44-45 in 1′.

Rimesso sotto l'azione della bile:

Pulsazioni dopo 2′ . . .	31	in 1′
» » 5′ . . .	0	

Esperienza IV.

Avendo constatato che la soluzione biliare al 10 $^0/_0$ arresta i movimenti cardiaci, abbiamo diminuita la quantità della bile, facendo una soluzione di bile di bue al 5 $^0/_0$:

Pulsazioni normali	51	in 1′
» . . .	54	»

Sotto l'azione della bile di bue (5 $^0/_0$):

Pulsazioni dopo 1′ . . .	31	in 1′
» » 3′ . . .	25	»
» » 4′ . . .	0	

(1) Moriggia, « Di alcune proprietà della bile ». Estratto dal T. III, Serie II, degli *Atti della R. Accademia dei Lincei*, 1876).

Riposto il cuore nella soluzione normale, riprende gradatamente i suoi movimenti.

Esperienza V.

Si diminuisce ancora la quantità della bile di bue facendone una soluzione al 2 %.

Pulsazioni normali	. . .	56 in 1′
»	. . .	32 »

Sotto l'azione della bile (2 %):

Dopo	1′	Pulsazioni	. . .	42 »
»	4′	»	. . .	32 »
»	7′	»	. . .	27 »
»	10′	»	. . .	22 »
»	15′	»	. . .	12 »
»	17′	»	. . .	4 »
»	20′	»	. . .	0

Lavando il cuore in una soluzione di cloruro di sodio e riponendolo nel siero clorurato, ripiglia lentamente le pulsazioni.

Esperienza VI.

In questa esperienza fu adoperata la *bile di pecora* nel rapporto del 10 %:

Pulsazioni normali	del cuore	67 in 1′
»	»	67 »
»	»	65 »

Azione della bile:

Dopo	2′	pulsazioni	. . . .	33 in 1′
»	4′	»	. . . .	0

Riposto il cuore nella soluzione normale:

Dopo	2′	pulsazioni	. . .	30 in 1′
»	5′	»	. . .	42 »
»	8′	»	. . .	68 »
»	10′	»	. . .	65 »

Sottoposto all'azione della bile, dopo 2′ si ha l'arresto del cuore. Si ripete più volte l'osservazione con lo stesso risultato, però, mano mano che si prolunga l'esperienza, il cuore impiega più tempo

a riprendere i movimenti dopo che, fermo nel siero con bile, si ripone nella soluzione di siero semplice.

Esperienza VII.

Per completare questa serie di esperienze abbiamo voluto ancora studiare separatamente l'azione degli acidi biliari (acido glicocolico e taurocolico), ai quali è stata giustamente attribuita l'azione, che la bile esercita sul cuore. Abbiamo questa volta enumerate le pulsazioni normali del cuore nella soluzione semplice di cloruro di sodio (0,75 %), mentre per vedere l'azione dell'*acido glicocolico* si faceva pulsare il cuore nella stessa soluzione dove era ancora sciolto l'acido glicocolico nel rapporto di 0,75 : 100.

Pulsazioni normali del cuore	58	in 1′
» »	57	»

Azione dell'acido glicocolico:

Dopo 5′	pulsazioni . . .	58	in 1′
» 10′	» . . .	58	»
» 15′	» . . .	54	»
» 20′	» . . .	24	»
» 25′	» . . .	0	

Riposto il cuore nella soluzione semplice di cloruro di sodio:

Dopo 3′	pulsazioni . . .	36	in 1′
» 5′	» . . .	38	»

Sottoponendolo nuovamente all'azione dell'acido glicocolico, dopo 8′ si ha l'arresto completo del cuore.

Esperienza VIII.

Abbiamo studiato l'azione dell'*acido taurocolico* nel medesimo modo dell'acido glicocolico, facendo una soluzione nello stesso rapporto:

Pulsazioni normali del cuore	52	in 1′
» »	51	»

Azione dell'acido taurocolico:

Dopo 5′	pulsazioni . . .	42	in 1′
» 10′	» . . .	13	»
» 11′	arresto del ventricolo		
» 12′	arresto completo del cuore.		

Nella soluzione semplice di NaCl il cuore ripiglia le sue contrazioni e si arresta nuovamente 4′ dopo che si ripone sotto l'azione dell'acido taurocolico.

Esperienza IX.

In un'altra serie di esperienze abbiamo studiate le modificazioni, che produce la bile sul cuore con un apparecchio simile a quello del Bowditch, in cui si mantiene il cuore in vita mediante la circolazione artificiale.

Asportato il cuore dalla rana, si mette nell'apparecchio, portandovi la circolazione artificiale della nostra solita soluzione di cloruro di sodio:

Pulsazioni normali	. . .	27 in 1′
»	. . .	28 »

Mettendo alquante gocce di bile di bue nella soluzione di NaCl che circola nel cuore, dopo poche pulsazioni il cuore si arresta; continuano i movimenti nelle orecchiette, che anch'essi cessano dopo pochi istanti.

Rimettendo la circolazione di semplice soluzione di cloruro di sodio, riappaiono i movimenti, che sono più manifesti nelle orecchiette.

IV.

I risultati delle nostre esperienze ci portano alle seguenti conclusioni:

Che la bile e gli acidi biliari diminuiscono gradatamente le contrazioni cardiache fino a produrne l'arresto completo. In ciò, siamo d'accordo con quanto gli studi clinici e gli esperimenti fatti con altri metodi avevano del pari asserito.

Che l'azione della bile sul cuore non sia punto dovuta a deficiente nutrizione del miocardio per dissoluzione dei globuli sanguigni, come credette il Röhrig, nè alla produzione di coaguli sanguigni in vicinanza del cuore, come aveva sostenuto il Ranke, è prova evidente l'arresto che produce la bile sul cuore esportato dall'organismo, senza che sia in contatto del sangue.

Con ciò non intendiamo mettere in dubbio quanto altri osservatori hanno constatato, cioè che la bile produca una dissoluzione dei globuli rossi; ma solo crediamo che tale fenomeno, per disturbare la nutrizione degli organi, possa avvenire solamente nei casi di grave avvelenamento biliare, e non nei casi di riassorbimento poco intenso di bile, in cui quasi sempre i fenomeni cardiaci sono manifesti.

Difatti, nei casi leggeri d'itterizia, osserviamo quasi costantemente un rallentamento del polso, senza che si notino disturbi molto seri degli altri organi. Ora, se tale rallentamento fosse dovuto a dissoluzione dei globuli sanguigni, dovrebbe essere disturbata la nutrizione degli altri organi, come è disturbata la nutrizione del miocardio.

La bile produce disordini molto imponenti nell'organismo per dissoluzione dei globuli rossi nei casi di grave intossicamento, quando cioè si arriva al punto che Feltz e Ritter volentieri chiamarono *punto di saturazione dell'organismo di bile.* — Gli accidenti gravi che allora si verificano, diarree biliose, vomiti alimentari e sanguinolenti, orine sanguinolente, dimagramento molto rapido e stato di anoressia, possono bene attribuirsi alla dissoluzione del sangue.

Molto più probabile ci sembra l'opinione del Feltz e del Ritter, che attribuiscono il rallentamento delle contrazioni cardiache all'azione paralizzante, che hanno i sali biliari sulla contrattilità muscolare, se il fatto sperimentale non ce lo avesse contrastato.

Anche lo Schack (1), molto tempo prima dei citati autori, aveva riferito che la sostanza contrattile muscolare, per immediato contatto con la bile, è fortemente attaccata.

Esperienza X.

Partendo dai bellissimi studi fatti da Schiff e Bezold sul-

---

(1) O. Schack, « Die Galle in ihrer Einwirkung auf die Herzthätigkeit ». 1868. Inaug. Dissert. Giessen, e nel *Centralblatt für die med. Wissenschaften*, 1868, p. 649.

l'azione che l'atropina esercita sul cuore, abbiamo voluto vedere l'effetto di questa sostanza in rapporto a quello prodotto dalla bile.

Delle molte esperienze fatte riferiamo questa, che alle altre si rassomiglia.

Abbiamo asportato due cuori di rana, e, dopo di avere enumerato le pulsazioni normali di entrambi, ne abbiamo posto uno nella semplice soluzione biliare, e l'altro in una soluzione biliare, ma dove si erano aggiunte poche gocce di una soluzione di atropina (1 %):

	Cuore *A*	Cuore *B*
Pulsazioni normali	68	68
	Soluzione semplice di bile	Soluzione di bile con atropina
Dopo 5′ . . .	64	68
» 10′ . . .	44	60
» 15′ . . .	24	44
» 20′ . . .	8	40
» 22′ . . .	0	30
» 27′ . . .	—	24
» 32′ . . .	—	18
» 37′ . . .	—	8
» 42′ . . .	—	6

Nel cuore *A* la bile ha dunque arrestato i movimenti, mentre nel cuore *B* l'atropina o ha neutralizzato l'azione della bile, o per lo meno l'ha resa molto meno efficace.

Esperienza XI.

Legate delle rane in apposite tavolette, abbiamo iniettato nel cavo addominale con siringa di Pravaz, determinate quantità di soluzione biliare (10 %), o di soluzione di acido glicocolico (0,50 %).

Messi allo scoperto i loro cuori sanguigni, dopo un tempo più o meno lungo ne abbiamo notato l'arresto completo. — Eccitando allora con i reofori di una corrente indotta i muscoli degli arti inferiori e superiori, rispondevano bene all'eccitamento, mostrando completa integrità della loro contrattilità muscolare.

Questa ultima serie di esperienze infirma di molto l'opinione del **Feltz** e del **Ritter**. — Se il rallentamento del polso nei casi di riassorbimento di bile fosse dovuto all'azione paralizzante, che esercitano i sali biliari sulla contrattilità muscolare, non si saprebbe comprendere come tale azione si mostri circoscritta nel solo muscolo *cuore*, mentre intatti si mostrano gli altri muscoli dell'organismo, che rispondono bene all'eccitamento elettrico, quando il cuore è già stato paralizzato per azione della bile.

Dall'altra parte, se l'atropina attenua o neutralizza l'azione dei sali biliari, bisogna ricercare la causa dell'arresto cardiaco non sulla contrattilità muscolare, ma sugli elementi nervosi del cuore stesso, sopra i quali sappiamo che l'atropina spiega la sua influenza. Inoltre, nelle nostre esperienze abbiamo osservato costantemente che il cuore riprendeva i suoi movimenti quando dalla soluzione biliare si riponeva nel liquido normale. Questo fatto dimostra che la bile agisce sul cuore non producendo una paralisi di contrattilità muscolare, perchè allora l'effetto dovrebbe essere permanente; ma portando un eccitamento anormale agli elementi nervosi del cuore stesso, sicchè tolto lo stimolo, cessa l'effetto.

Escludendo dunque che la dissoluzione dei globuli sanguigni sia la causa precipua del rallentamento delle contrazioni cardiache, non potendo in modo positivo attribuirlo alla diminuzione di contrattilità muscolare, crediamo la vera causa non potersi ripetere in altro che nell'azione speciale, che spiegano gli acidi biliari sui *gangli proprii del cuore*, o *sulle fibre nervose del cuore stesso.*

V.

Quale è il genere d'influenza, che esercitano i sali biliari sulle fibre nervose del cuore? — In base alle nostre ricerche sperimentali possiamo venire ad una conclusione più determinata.

I gangli del cuore, che costituiscono centri di riflessione degli eccitamenti portati sulle terminazioni sensibili delle membrane, che rivestono la superficie e le cavità del cuore stesso, hanno delle fibre nervose, che per essi ganglii passano, o dalle loro cellule sono emanate.

Queste fibre sono di diversa impressionabilità; come quelle del pneumogastrico, alcune, eccitate, acccelerano i movimenti cardiaci (fibre motrici), altre arrestano, se vengono eccitate, i moti del cuore (fibre inibitrici). L'atropina, in base alle esperienze di Schiff, aumenta le pulsazioni del cuore, perchè distrugge le fibre inibitrici, e quindi lascia prevalere l'azione delle fibre acceleratrici.

I sali biliari arrestando i movimenti del cuore, potrebbero spiegare la loro influenza o paralizzando le fibre acceleratrici, o eccitando le inibitrici.

Non è da ammettersi la prima ipotesi, perchè non si saprebbe spiegare il fatto sperimentale da noi constatato della atropina, che neutralizza l'azione della bile prolungando le contrazioni cardiache.

I sali biliari, invece, eccitano le *fibre inibitrici* sino a produrre l'arresto completo del cuore, e l'aggiunta dell'atropina neutralizzando l'azione della bile, prolunga così i movimenti cardiaci.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 6.

Laboratorio Neuropatologico del R. Manicomio (Prof. C. Mondino).

RICERCHE SULLA STRUTTURA DEL NERVO OTTICO

PER

Luigi SALA

Studente del 6° anno di medicina.

Già una semplice osservazione superficiale, senza alcun aiuto di microscopio, aveva mostrato a vari autori che la struttura del nervo ottico non è affatto simile a quella degli altri nervi. — Il Sappey (1), parlando dei nervi ottici, dice che questi si differenziano notevolmente da tutti gli altri nervi cranici per la loro struttura; ma a proposito di questa si limita ad accennare a due involucri circondanti il nervo, l'uno superficiale, l'altro profondo; dalla faccia aderente di questo si staccherebbero molti setti che, unendosi a costituire una rete, dividono il nervo ottico in una grande quantità di canali longitudinali. — Forse per spiegare la particolarità di struttura che aveva intravveduta, quest'autore, a proposito del nervo ottico, come pure dell'olfattivo e dell'acustico, accetta l'opinione che tali nervi non siano che dipendenze, o meglio, prolungamenti della sostanza midollare dell'encefalo.

Anche lo Schwalbe (2) nota nella struttura del nervo

(1) Ch. Sappey, « Traité d'anatomie descriptive ». Paris, 1877, Vol III, p. 281.

(2) Th. Schwalbe, « Lehrbuch der Neurologie ». Erlangen, 1880, p. 809. — Handbuch der gesammten Augenheilkunde von Graefe und Schaemid, Vol. I. Leipzig, 1874.

olfattivo e del nervo ottico, delle particolarità tali per cui questi nervi, continuazione del cervello, non possono essere paragonati a nessun altro nervo. — Egli accenna alle due guaine, superficiale e profonda, che circondano il nervo ottico; descrive minutamente i sepimenti che da questa si dipartono per entrare nell'interno del nervo, ed il reticolo da questi sepimenti costituito. — Nelle maglie di questo reticolo stanno situati i fascetti nervosi composti di un numero più o meno grande di fibre nervose. — Nell'interno dei fascetti, cioè fra le fibre nervose, secondo lo Schwalbe, esisterebbe un altro tessuto di sostegno affatto indipendente da quello suaccennato costituito dai sepimenti intrecciantisi; tessuto di sostegno che non si riscontra in nessun altro nervo, e che questo autore descrive come costituito da una sostanza fondamentale molle, quasi liquida, omogenea, di natura albuminosa, che circonda come un anello ciascuna fibra nervosa; sostanza che si lascia facilmente impregnare dai liquidi iniettati (lo Schwalbe iniettà del bleu di Prussia), e nella quale stanno variamente disseminati degli elementi cellulari piatti, molli, provvisti di nucleo, non raramente aventi un orlo frastagliato per cui assumono la forma di stella. — Lo Schwalbe chiama questo tessuto *nevroglia*, e gli elementi cellulari *cellule di nevroglia*, semplicemente per la grande rassomiglianza che esso presenta col tessuto di sostegno dei centri nervosi descritto da Henle e Merkel (1). — Però, riguardo alle forme cellulari, egli tende piuttosto a credere che siano vere cellule endoteliali, affatto indipendenti dalla sostanza fondamentale su cui stanno semplicemente applicate e dalla quale si possono con facilità, mediante speciali processi, distaccare.

Il Leber (2), nel suo accuratissimo lavoro sulla fine strut-

---

(1) Henle und Merkel, « Ueber die sogenannte Bind-Substanz der Centralorgane des Nervensystems ». (*Zeitschrift für die rationelle Medicin*, Vol. 34, fasc. I, 1868).

(2) Leber, « Beiträge zur Kenntniss der atrophischen Veränderungen des Lehnerven nebst Bemerkungen über die normale Structur des Nerven ». (*Arch. für Ophtalmologie*, Bd. XIV, Ab. 2, p. 169, Tav. IV, V e VI).

tura del nervo ottico, parla della nevroglia che si trova in questo nervo; e veramente, dalla descrizione che egli dà di questo tessuto, mostra di essersi avvicinato alla realtà molto più di quello che non abbia fatto lo Schwalbe, nonostante che il lavoro di questo autore sia posteriore al lavoro del Leber.

Il Leber, dopo aver descritte minutamente le due guaine, interna ed esterna, del nervo ottico, ammette che i fini sepimenti connettivi che circondano i fasci nervosi (continuazione della guaina interna) non mandino ramificazioni nell'interno dei fasci, ma che invece in questi esista una rete finissima costituita esclusivamente dai prolungamenti di certe cellule stellate che egli dice trovarsi anche nell'interno dei fasci, ma in maggior numero all'intorno di questi, vale a dire fra questi ed i sepimenti connettivi, dove formano delle vere serie di cellule disposte lungo tutti i fasci nervosi. — Il Leber, mediante una dilacerazione delicata, riuscì anche ad ottenere queste cellule stellate libere; ma dalla figura che egli dà di questi elementi isolati, come pure dalle figure in cui sono rappresentate delle sezioni longitudinali di nervo ottico, per mostrare la disposizione fra i fasci nervosi delle cellule stellate, si vede chiaramente come neppure questo autore sia riuscito a riconoscere in quelle cellule la vera forma tipica, caratteristica di cellula di nevroglia quale venne descritta dal Golgi (1).

Spetta incontestabilmente a questo autore il merito di averci portato, mercè il suo preziosissimo metodo della colorazione nera, all'esatta conoscenza della struttura della nevroglia. Prima delle pubblicazioni del Golgi, infatti, la nevroglia non veniva considerata come un tessuto costituito di cellule speciali caratteristiche, ma semplicemente come un cemento ora molle, ora amorfo, ora invece finamente granulare, o,

(1) Golgi, « Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso ». (*Rivista sperimentale di Freniatria e di Medicina legale*, Anni 1882-83).

secondo lo Schutze, finamente fibrillare, contenente elementi cellulari, atto a tenere uniti fra loro gli elementi nervosi. Soltanto dopo gli studi del Golgi si acquistarono quelle conoscenze esatte che ora si hanno sulla nevroglia, e sulle quali è superfluo che io mi fermi, note come esse sono a tutti gli studiosi.

Ma intanto, poichè, dopo gli studi del Golgi, il vocabolo *nevroglia* ha acquistato un valore affatto diverso da quello che prima aveva, è naturale che si ripresenti la necessità di studiare, coi metodi usati da questo istologo, quelle regioni del sistema nervoso, nella costituzione delle quali si era parlato di nevroglia; e questo studio offre tanto maggior interesse nel nervo ottico, inquantochè, se è esatta l'opinione che questo nervo non sia altro che un prolungamento od una dipendenza della sostanza midollare dell'encefalo, è naturale che in esso si debbano trovare quegli stessi elementi che in questa si riscontrano, cioè, oltre alle fibre nervose, anche delle cellule di nevroglia. — Si tratta infine di risolvere, colla dimostrazione della nevroglia, una questione che offre certo un grande interesse dal punto di vista dell'anatomia generale.

Nelle mie ricerche a questo proposito, io ho usato le colorazioni nere del Golgi, ottenute col nitrato d'argento e col bicloruro di mercurio; metodi che per un tal genere di studio oramai s'impongono assolutamente. — Non starò qui a descrivere la tecnica di tali colorazioni, perchè, dopo i lavori di Golgi, e più tardi di Mondino (1), sarebbe per lo meno una ripetizione inutile. Io usai entrambi i metodi, ed ecco quanto potei constatare sia coll'uno che coll'altro in proposito della struttura del nervo ottico.

Nei nervi ottici, come pure nel chiasma di questi nervi, esistono in grandissima quantità degli elementi cellulari prov-

---

(1) Mondino, « Sulla struttura delle fibre nervose periferiche ». (*Archivio per le Scienze Mediche,* Vol. VIII). — « Sull'uso del bicloruro di mercurio nello studio degli organi centrali del sistema nervoso ». (Comunicato alla R. Accad. di Medic. di Torino, 2 gennaio 1885).

visti di numerosissimi prolungamenti filiformi lunghissimi; elementi cellulari, pel loro aspetto e per la loro disposizione, perfettamente simili alle cellule di nevroglia descritte dal Golgi negli organi centrali nervosi (1). — Le cellule di nevroglia del nervo ottico appartengono al secondo tipo decritto dal Golgi per la nevroglia della sostanza bianca del midollo spinale; vale a dire, sono cellule nucleate, aventi una forma del tutto irregolare, con spigoli molto sporgenti ed angoli rientranti; il loro diametro massimo varia da 10 a 20 μ, ma a questo proposito è necessario osservare che non si presentano con eguali dimensioni in tutti gli animali; così, ad esempio, nell'uomo, nel bue e nel montone hanno un diametro alquanto maggiore che non nel gatto e nel topo. — Da tutto il contorno di queste cellule partono in grandissimo numero dei prolungamenti finissimi, aventi un diametro pressochè uniforme in tutto il loro decorso, il quale è per lo più rettilineo, e solo raramente si fa secondo una linea spezzata od ondulata. Questi prolungamenti si presentano come esilissimi fili rigidi, che mandano talora delle ramificazioni dirette in ogni senso; essi s'intrecciano variamente coi prolungamenti emanantisi dalle cellule vicine per modo da costituire una rete molto elegante, nelle maglie della quale si vedono decorrere le fibre nervose. — Colle odierne conoscenze sulla nevroglia è superfluo notare che questi prolungamenti non si anastomizzano mai fra di loro.

Non di rado accade che, oltre alle cellule di nevroglia, rimangano intensamente coloriti in nero anche i vasi sanguigni, ed in questi casi si scorge molto evidente l'intimo rapporto che assumono queste cellule coi vasi. — Si vede allora che molti dei prolungamenti di una cellula, anche situata ad una notevole distanza da un vaso, si rivolgono nella direzione di questo, per modo da venirsi ad attaccare alle sue pareti. — Non ho potuto nello stesso modo constatare se prolungamenti di queste cellule si dirigano verso gli spazi linfatici nel nervo

(1) Golgi, l. cit.

ottico, per mettersi così in rapporto anche colla ci
linfatica.

Riguardo alla direzione dei prolungamenti delle
nevroglia nel chiasma ottico, è degno di nota il
non tutte presentano i loro prolungamenti diretti i
temente in tutti i sensi. Esaminando infatti una sez
gitudinale di un intiero chiasma ottico di uomo,
facilmente che solo le cellule che stanno al centro
hanno i loro prolungamenti rivolti indifferentemente
direzione; ma, a misura che ci avviciniamo alla peri
chiasma, e principalmente agli angoli pei quali esso si
anteriormente coi nervi ottici, posteriormente coi tratti
vediamo che i prolungamenti delle cellule di nevrogli
scono, per così dire, una orientazione, cioè si riunis
mo' di fascetti e si dirigono tutti parallelamente alla
zione delle fibre nervose per entrare con queste nei n
nei tratti ottici. — Questa particolarità di struttura si o
molto chiara, oltre che nel chiasma ottico di uomo,
nel chiasma del bue e del montone.

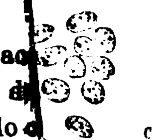
Nella nevroglia che sta nel nervo ottico, l'orientazion
prolungamenti delle cellule è evidentissima, e, per vero
sono in ben scarsa quantità i prolungamenti che decor
in direzione trasversale alle fibre nervose, in confront
quelli che decorrono in direzione longitudinale.

Non insisto sulla nevroglia del *Tractus opticus*, gia
questo, per gli stretti rapporti che presenta colla base d
encefalo, va piuttosto considerato come parte del cervello
non come un nervo.











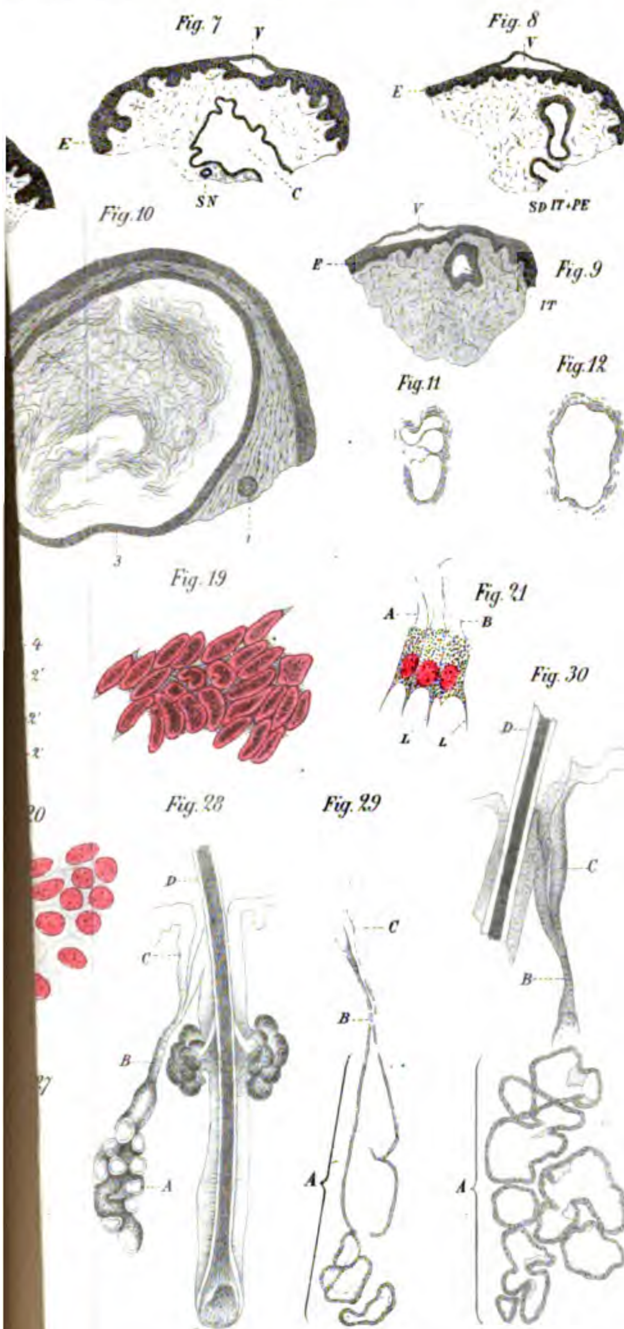
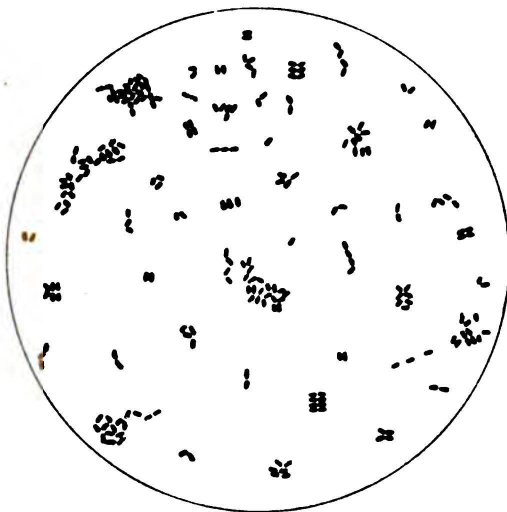

Fig. 7
V
E
SN
C
Fig. 8
V
E
SD IT+PE
Fig. 10
V
E
Fig. 9
IT
Fig. 11
Fig. 12
3
1
Fig. 19
Fig. 21
A
B
L
L
Fig. 30
D
4
2'
2'
2'
20
Fig. 28
Fig. 29
D
C
C
C
B
B
B
A
A
A
27

Fig. 1



Fig. 2



TORINO LIT. F. SALUSSOLIA

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 7.

AZIONE

DELL'ACETONE E DELL'ACIDO ACETACETICO SUI RENI

Contributo alla patogenesi dell'albuminuria e della nefrite

DI

P. ALBERTONI e G. PISENTI

La genesi dell'albuminuria e della nefrite è, in molti casi, assai oscura; però si sa che varie sostanze possono produrre l'una e l'altra.

Fra le sostanze abnormi formatesi nell'organismo, di frequente eliminate colle orine, bisogna annoverare l'acetone. Esso venne trovato per la prima volta da Peters e Kaulich nell'orina diabetica, nella quale malattia si forma più spesso ed in copia maggiore. In seguito si è poi assai allargato il campo dell'acetonuria. Venne riscontrata nei disturbi digestivi, nel catarro gastrico infettivo, nel carcinoma dello stomaco, nelle malattie febbrili, negli alienati sitofobi, in affezioni epatiche. Jaksch (1) anzi ammette che tracce d'acetone passino sempre nelle orine; ma che il fatto non sia costante lo dimostrano i risultati negativi di Albertoni (2), Mo-

(1) *Zeitschrift f. phys. Chemie*, Bd. VI, H. 6.
(2) *Riv. di Chimica Med. e Farmaceutica*, 1884, p. 153, e *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. XVIII, p. 218.

scatelli (1), Le Nobel (2). L'acetone, quando si forma nell'organismo, viene per intero eliminato per la via dei reni e dei polmoni. Frerichs ha negata l'eliminazione dell'acetone colle orine, perchè egli non ve lo trovava in uomini ai quali ne erano stati dati 20 grammi per bocca. Ma Albertoni (l. c.) ha dimostrato, ed è stato pienamente confermato da Vitali (3), che l'acetone si scopre nell'orina dell'uomo quando ne vengano somministrati più di 4 cc. per bocca. Una parte poi è eliminata per il polmone (Albertoni, Le Nobel).

Lo studio degli effetti dell'acetone sull'organismo è adunque di molto interesse, e noi vogliamo appunto qui descrivere alcune delle azioni del medesimo.

Le nostre esperienze nei conigli e nei cani ci hanno portato a riconoscere l'albuminuria come effetto della somministrazione ripetuta di acetone. Essa si presenta più facilmente e prontamente nei conigli, tanto per piccole dosi (2 cc. d'acetone in 10 cc. d'acqua), quanto per grandi dosi (5 cc. d'acetone), iniettate giornalmente nello stomaco. Il cane resiste più a lungo, e solo dopo 8-10 giorni dacchè si somministra 1 cc. d'acetone per ogni kilogramma in peso compare l'albumina nelle orine; la quale scompare anche facilmente in principio se sono state impiegate dosi moderate di acetone, quando si sospende la sua somministrazione.

Anche Jaksch (4), dopo la nostra comunicazione (5), notava l'albuminuria negli animali avvelenati con acetone.

L'eliminazione di albumina per le orine portava a pensare o ad una alterazione della sieroalbumina, o ad alterazione dei reni.

(1) *Archivio per le Scienze Med.*, Vol. 10, p. 231.
(2) *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. XVIII, p. 18.
(3) *Riv. Veneta di Scienze Mediche*, 1885.
(4) « Ueber Acetonurie und Diaceturie ». Berlin, 1885.
(5) *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1885, p. 561.

È vero che l'acetone può precipitare l'albumina e indurvi varie modificazioni, ma solo in istato concentrato, ed un simile effetto non era ammissibile nell'organismo ove l'acetone si trova essere estremamente allungato.

Restava la seconda ipotesi, cioè quella di una nefrite. Allo studio della medesima e delle sue modalità, come dell'albuminuria che ne è conseguenza, sono appunto destinate le seguenti esperienze.

ESPERIENZE NEI CONIGLI.

Esperienza I.

1° gennaio 1885. — Coniglio robusto del peso di Kgr. 1,626.

Si iniettano quotidianamente nello stomaco 2 cc. di acetone diluito con 2 parti d'acqua. L'esperimento ha durato a lungo senza che si presentassero fenomeni particolari nello stato generale del coniglio. Però notammo un lento e progressivo dimagramento. Ucciso per altri esperimenti, vennero conservati i reni, lo stomaco e la milza.

Esame dei preparati. — Conservati i pezzi, parte in liquido di Müller, parte in alcool, parte in soluzione di acido cromico $^{1}/_{1000}$, le sezioni vennero fatte con un microtomo di Thoma, previa inclusione di paraffina. Altre sezioni di controllo vennero fatte a mano e colorate parte col picrocarminio di Weigert, alcune col carminio alluminoso, altre coll'ematossilina.

Osservati i reni a fresco appena ucciso l'animale, si vide che, dalla superficie di sezione, usciva discreta quantità di sangue, che la sostanza corticale era di un aspetto rosso-cupo, mentre era piuttosto pallida la sostanza piramidale.

Corrispondentemente a ciò, le maggiori e più interessanti alterazioni si notano nella sostanza corticale, e più specialmente nell'epitelio dei tubuli contorti. In genere possiamo dire che esso è molto granuloso, mentre in alcune parti gli elementi epiteliali mostrano una particolare alterazione, cioè hanno perduto quasi in totalità le granulazioni protoplasmatiche, ed il protoplasma appare come formato di una sostanza piuttosto omogenea, solcato da più

o meno numerose striature che si vedono decorrere su tutta la superficie della cellula, dalla base sino al margine libero dell'epitelio; esse differiscono essenzialmente dalle striature dell'Haidenhain. Tale alterazione dell'epitelio, piuttosto con frequenza si riscontra nei numerosi preparati, talchè è opportuno soffermarsi un poco su ciò, tanto più che è importante il limitare con una certa esattezza in quale porzione di rene essa si riscontri. — Nella porzione più superficiale della sostanza corticale non si riscontra quasi mai, essendo quasi unicamente localizzata ad alcune porzioni di tubuli contorti che si trovano nel limite fra la sostanza corticale e la midollare, più specialmente in quei tubuli contorti che si trovano lateralmente limitati da porzioni di tubuli retti. Gli epiteli di tali tubuli sono intensamente colorati in giallo dall'acido picrico; i nuclei o sono leggerissimamente colorati in rosso ed appena visibili, o non si vedono assolutamente, e perciò non si differenziano sulla colorazione gialla del protoplasma. L'epitelio inoltre è ingrossato. È una specie di tumefazione la quale fa sì che il tubulo aumenta di volume, così che nel diametro tali tubuli superano molto gli altri normali, o quelli con epitelio in preda ad altri processi degenerativi. Questa alterazione, come si disse, è parziale; più comunemente si nota che nelle parti dei tubuli contorti dove l'epitelio è abbastanza bene conservato, più non si vedono i limiti fra cellula e cellula, talchè il protoplasma dell'una sembra fuso con quello dell'altra. Sino a che la lesione si mantiene in questi stretti confini, il nucleo si colora bene coi comuni reagenti, ed il margine libero degli epiteli è abbastanza regolare.

Però le alterazioni lievi sono piuttosto limitate, e nella quasi totalità dei tubuli contorti le lesioni sono molto più gravi.

Osservando specialmente le sezioni trasverse dei tubuli contorti, si nota che l'altezza dell'epitelio è molto minore del normale. Ciò dipende dal fatto che il margine libero, quello che sta verso il lume del tubulo, per speciale processo degenerativo è andato distrutto, per cui non rimase che la porzione basale. In tali abbastanza gravi lesioni, i nuclei un po' meno, ma però ancor discretamente bene, si colorano col carminio, mostrandosi però piuttosto scarsi.

Nè a tal punto si arresta il processo distruttivo, giacchè in talune sezioni trasverse si vede che l'epitelio è ridotto ad un sottile strato di residui granulosi, talora completamente privi di nuclei. Tutto ciò si riscontra indifferentemente lungo quasi tutto il decorso del tubulo contorto, tanto nella porzione che immediatamente sussegue al glomerulo, quanto nelle parti un po' più distanti, eccettuata

però quella piccola porzione che confina colla parte discendente delle anse di Henle, nella quale esiste l'alterazione che fu prima descritta.

Il lume di parecchi, anzi di moltissimi tubuli, è occupato da una sostanza piuttosto granulosa, giallastra, nella quale non è raro trovare resti di nucleo o nuclei interi, talvolta ancora abbastanza bene colorati, tal'altra male. Questa sostanza proviene evidentemente dalla distruzione dell'epitelio di rivestimento. Cilindri ialini non se ne vedono.

Le porzioni ascendenti e discendenti delle anse di Henle sono normali, così pure i tubuli retti, nei quali l'epitelio è perfettamente conservato.

Normali i glomeruli di Malpighi; talvolta la capsula di Bowmann è un po' dilatata. — Il connettivo pericanaliculare non è aumentato; solo qua e là, nelle maglie di tale tessuto, si trova un infiltramento parvicellulare di elementi rotondi che si colorano intensamente col carminio.

Nella mucosa gastrica e nel parenchima della milza nulla di anormale.

Esperienza II.

Grosso coniglio del peso di Kgr. 1,500.

Gli si dànno per bocca ogni giorno, e per 12 giorni, 8 cc. di acetone diluito con 2 parti d'acqua. Al dodicesimo giorno muore.

Alla necroscopia i reni appaiono piuttosto grossi, e dalla superficie di sezione esce una certa quantità di sangue nerastro. — Il tubo gastro-enterico ha la mucosa pallida; nell'ultima porzione del tenue le materie fecali sono semiliquide. — Gli altri organi non presentano nulla di notevole.

Dello stato del fegato non si tiene conto, essendo in parte affetto da psorospermosi. — Vengono conservati i reni, la milza, lo stomaco ed un tratto d'intestino tenue.

Esame dei preparati. — L'esame della sostanza corticale dei reni rivela alterazioni distruttrici gravissime nella quasi totalità dei tubuli contorti, mentre in altri si trova identica lesione a quella descritta nell'altro caso, vale a dire che l'epitelio si mostra con protoplasma quasi omogeneo, solcato da striature, intensamente colorato in giallo, con nuclei incolori, ed aumentato di volume. Ciò nelle porzioni ultime dei tubuli contorti; ma nella parte più superficiale della sostanza corticale si vede che moltissimi tubuli hanno il ri-

vestimento epiteliale ridotto ad un piccolissimo e sottile strato di sostanza granulare, nella quale qua e là si mostrano i nuclei discretamente colorati. — Quando il nucleo è rimasto unito al residuo granulare, esso protubera sopra il residuo, così che la superficie libera dell'epitelio è come fornita di punti sporgenti e di zone rientranti; i primi corrispondendo ai luoghi nei quali è rimasto il nucleo, le seconde alla parte residuale del protoplasma epiteliale senza nuclei. — In alcuni tubuli esistono solo tracce di epitelio qua e là; in altri ancora esso è scomparso del tutto, ed il lume del tubulo, che perciò appare amplissimo, è limitato dalla membrana basale e dal connettivo pericanaliculare.

In tali avanzatissimi gradi di distruzione epiteliale, la maggior parte delle volte il lume del tubulo è occupato da una sostanza granulare, con nuclei talvolta ancora ben colorati, la quale sta a rappresentare l'effetto del processo distruttivo. Nelle sezioni longitudinali questo *detritus* assume la forma di cilindri granulosi.

I glomeruli di Malpighi non partecipano attivamente alle lesioni tubulari, infatti i nuclei dell'epitelio che li involge sono numerosi, ben colorati, e nella capsula di Bowmann non si nota nulla di anormale.

In quelle porzioni di sostanza corticale nelle quali si ha una gran quantità di tubuli contorti completamente spogli del loro epitelio, anche le capsule di Bowmann sono più dilatate; anzi in talune si vede che il glomerulo, invece di occupare, come di norma, il centro della capsula, è spostato, e quasi schiacciato da un lato. Tale stato di dilatazione capsulare non dipende da un processo morboso svoltosi nel glomerulo, ma unicamente da causa meccanica, essendochè con facilità il detrito che si trova nell'interno dei tubuli può ostruirne qualcuno e produrre un ristagno della parte acquosa dell'urina separata dal glomerulo; a questa causa riportiamo anche la dilatazione che esiste in vari tubuli.

Le anse di Henle ed i tubuli retti sono perfettamente normali.

Il connettivo pericanaliculare non ha subito alcun processo di sclerosi. Così pure, un accurato esame dei vasi renali, tanto dei grossi vasi in prossimità dell'ilo, come di quelli che salgono fra i tubuli retti, e delle sottili diramazioni arteriose della sostanza corticale, non rivelò alcuna lesione in nessuna delle tuniche vasali.

Nulla nella milza, nè nella mucosa gastrica ed intestinale.

Esperienza III.

Grosso e robusto coniglio in ottimo stato di nutrizione.

Gli si dànno per bocca, per 5 giorni, 8 cc. di acetone diluito con 2 parti d'acqua. Al quinto giorno viene ucciso.

Il coniglio è dimagrato. I reni sono grossi e di un colore rosso-cupo; tagliati, dànno copia notevole di sangue.

La sostanza corticale è un po' più scura della midollare.

Nulla di notevole negli altri organi.

Esame dei reni. — Anche in questo esperimento le lesioni sono gravi assai, e si possono riassumere brevemente: distruzione più o meno avanzata dell'epitelio dei tubuli contorti, talchè alcuni ne sono del tutto privi e non se ne vedono neppure i resti, mentre in altri l'epitelio sfaldato e ridotto a residui granulari si è raccolto nella parte centrale del tubulo formando lunghi e grossi cilindri granulosi con nuclei ancora ben conservati. In altri tubuli vi è disfacimento della porzione superficiale dell'epitelio; in altri ancora, rigonfiamento dell'epitelio colorito in giallo con nuclei incolori, con lunghe striature.

Per tuttociò è chiaro che le lesioni riscontrate in tal caso somigliano a quelle degli altri due esperimenti. Però in questo, a differenza degli altri, notiamo qualche alterazione nei glomeruli di Malpighi. Questi sono turgidi, le anse ripiene di sangue, ed a tale stato iperemico partecipano necessariamente tutti i vasi. Infatti, le sezioni longitudinali dei tubuli retti e delle anse di Henle mostrano i vasi che decorrono a loro paralleli ripieni di sangue.

Non è poi raro di trovare qualche globulo rosso e taluni globuli bianchi fuoriusciti dal glomerulo e raccolti nella capsula di Bowmann, nella quale, in tali casi, si arriva talvolta a vedere un sottile reticolo di fibrina.

Anche in alcuni tubuli contorti la sostanza granulosa che ne occupa il lume è mescolata ad un'altra sostanza reticolata che dà un aspetto particolare all'interno dei tubuli, e che perciò rassomiglia a quei detriti intratubulari che si hanno nei casi di stati congestivi dell'organo. Dobbiamo inoltre notare che i tubuli aventi l'epitelio aumentato di volume, striato e colorito in giallo, senza nuclei, sono assai più rari di quello che non fossero negli altri due casi, la qual cosa può stare in rapporto colla poca durata dell'esperimento. — L'epitelio dei tubuli retti è perfettamente normale, non così quello della porzione ascendente delle anse di Henle, che in qualche punto si mostra in preda ad un processo necrobiotico.

Esperienza IV.

Grosso e robusto coniglio.

Gli si dànno per bocca 8 cc. di acetone allungato con 2 parti d'acqua, per 22 giorni. Negli ultimi giorni era assai denutrito.

Alla sezione i reni sono piuttosto pallidi, un po' più rossa la sostanza corticale della midollare; al taglio esce poco sangue. La capsula si stacca con facilità.

Esame dei preparati. — Le lesioni che si riscontrano in tali reni sono le stesse descritte negli altri esperimenti. Manca però completamente lo stato d'iperemia riscontrato nell'Esperienza III. Invece è spiccatissima la lesione dei tubuli contorti che si trovano nella zona limite delle anse di Henle; qui la colorazione gialla del protoplasma quasi omogeneo, la mancanza di colorazione dei nuclei, l'aumento di volume degli epiteli, le lunghe e fitte solcature differenziano nettissimamente tale lesione da quella che si riscontra nelle altre porzioni dei tubuli contorti. In queste le fasi di distruzione degli epiteli sono svariatissime, passando successivamente dalla semplice erosione del margine libero alla completa scomparsa del rivestimento epiteliale. Anche qui lunghi e grossi cilindri granulosi con nuclei più o meno bene colorati occupano il lume di qualche tubulo. In rapporto probabilmente alla maggior durata dello sperimento, si nota che moltissimi sono i tubuli completamente privi d'epitelio, i quali formano come delle isole in mezzo ad altri tubuli con lesioni epiteliali meno avanzate. I glomeruli, benissimo conservati, hanno il loro rivestimento epiteliale ricco di nuclei benissimo colorati.

Nulla nelle anse di Henle, nè nell'epitelio dei tubuli retti.

Esperienza V.

Coniglio di media grandezza.

Gli si dànno per bocca 6 cc. di acetone allungato con 2 parti d'acqua, per 3 giorni. Poi gli si asporta un rene che vien conservato nel modo ordinario, e se ne fanno, dopo conveniente indurimento, numerosi preparati.

Esame delle preparazioni. — Le alterazioni in genere non sono gravi. Esiste però nell'interno della maggior parte dei tubuli contorti un essudato, per cui nelle sezioni trasverse si vede come un reticolo che va da un capo all'altro degli epiteli traversando il

tubulo ed occupandone il lume. Non si notano quei totali sfaldamenti epiteliali riscontrati negli altri esperimenti, e le lesioni in genere si limitano a fusione degli epiteli, a leggiere erosioni del margine libero, a meno intensa colorazione dei nuclei, ad una maggiore granulosità del protoplasma.

Nei tubuli contorti che si trovano nella zona limite non si vede l'altra sorta di lesione dell'epitelio, la quale trova forse la sua ragione di non esistere nella brevissima durata dello sperimento. In tali porzioni di tubuli, anzi, l'epitelio è bene conservato.

Leggere modificazioni esistono nei glomeruli, in alcuni di essi notandosi o una sostanza granulare, o un sottile reticolo nelle capsule di Bowmann. Del resto nulla di notevole, essendo integro l'epitelio dei tubuli retti e delle porzioni ascendenti e discendenti delle anse di Henle.

Esperienza VI.

Coniglio di media grandezza.

Gli si danno per bocca 6 cc. di acetone allungato con 2 parti d'acqua, per 8 giorni. Muore all'8° giorno.

I reni, abbastanza grossi, dànno poco sangue al taglio. La capsula si stacca abbastanza bene, la sostanza midollare è più pallida del normale.

Esame dei preparati. — Le alterazioni sono piuttosto leggere e si limitano ad intorbidamento del protoplasma, fusione degli elementi, deficiente colorazione dei nuclei. Solo qua e là qualche tubulo presenta alterazioni maggiori date dal solito disfacimento di una certa porzione del protoplasma epiteliale. Talvolta si notano cilindri granulosi nel lume dei tubuli con residui di nuclei abbastanza colorati.

Nei tubuli contorti che confinano colle porzioni discendenti delle anse di Henle, è abbastanza manifesta l'altra lesione dell'epitelio per la quale si vedono tratti di tubulo con rivestimento epiteliale meno granuloso, colorato in giallo, con pochi nuclei male colorati e talora appena visibili. Però tale lesione è molto meno chiara in questo esperimento di quello che non fosse negli altri; ciò che può forse dipendere dal poco tempo nel quale durò la somministrazione dell'acetone.

Inalterati i glomeruli di Malpighi, forse in taluni un po' dilatata la capsula; normali le altre parti del rene, compresi i vasi ed il connettivo intertubulare.

Esperienza VII.

Ad un grosso coniglio si dànno 2 cc. di acetone diluito con 2 parti d'acqua, per 12 giorni. Il coniglio dimagra assai; nelle orine si trova, negli ultimi giorni, copia notevole di albume. Al duodecimo giorno muore.

I reni sono grossi, biancastri; macroscopicamente non presentano alterazioni; al taglio esce poco sangue. Normali gli altri organi; vennero conservati i reni, e parte del tubo gastroenterico.

Esame dei preparati. — Corrispondentemente alla poca durata dello sperimento e della poca quantità di acetone somministrato, le alterazioni sono piuttosto leggere. Esse consistono specialmente in un intorbidamento del protoplasma e nella scomparsa dei limiti cellulari, unita a qualche erosione degli epiteli, per cui si mostrano un po' diminuiti di volume. Non si vedono però le gravi alterazioni descritte negli altri esperimenti, nè la speciale lesione epiteliale dei tubuli contorti che si trovano in prossimità delle anse di Henle. In qualche tubulo, nel mezzo del lume, si trovano resti granulosi amorfi, con rari nuclei. I glomeruli di Malpighi benissimo conservati, normale la capsula di Bowmann. Nel connettivo pericanalicolare, ma solo in tratti isolati, si nota un leggero infiltramento di piccoli elementi rotondi bene colorati, specialmente in vicinanza di qualche glomerulo.

Nulla di notevole nell'epitelio dei tubuli retti ed in quello delle anse di Henle.

Esperienza VIII.

Piccolo coniglio.

Gli si dànno, per 3 giorni, 3 cc. di acetone diluito con 2 parti d'acqua, poi viene ucciso.

Al terzo giorno, nelle urine, si riscontra una leggiera traccia di albume.

Alla sezione, nulla di anormale nei vari organi, solo i reni leggermente iperemici, e, tagliati per metà, lasciano colare una certa quantità di sangue; del resto, macroscopicamente, non si rileva nulla di abnorme.

Esame dei preparati. — L'epitelio dei tubuli contorti è molto granuloso, il protoplasma quasi incolore, i nuclei invece ben colorati. In genere le alterazioni sono assai leggere, e se si toglie

la maggior granulosità del protoplasma e la scomparsa dei limiti cellulari, si può affermare che lesioni di una certa gravità non esistono. Questo stato dell'epitelio è comune in tutti i tubuli contorti, e nella zona delle anse di Henle non si arriva a vedere l'altra sorta di alterazione epiteliale riscontrata nella maggior parte degli altri esperimenti. In rapporto alle leggere alterazioni, non si riscontrano cilindri granulosi occupanti il lume dei tubuli. Gli epiteli delle varie porzioni delle anse di Henle sono normali, e così pure quelli dei tubuli retti.

Nulla di notevole nei glomeruli di Malpighi e nelle capsule di Bowmann.

Dai reperti diffusamente esposti possiamo concludere che le alterazioni renali sono tanto più gravi quanto più a lungo ha durato l'esperimento, quanto maggiore fu la quantità di acetone somministrata. Costantemente le maggiori lesioni si riferiscono alla sostanza corticale, e specialmente all'epitelio dei tubuli contorti, il quale, nei casi leggeri, era evidentemente in preda ad un processo di degenerazione granulare, che però non poteva alterare se non parzialmente e transitoriamente la sua funzionalità. Ma il processo ultimo al quale gli epiteli vanno soggetti è uno speciale processo necrobiotico, per cui gli elementi vengono distrutti così profondamente da rimanere soltanto qualche ammasso di sostanza granulare nel lume dei tubuli. Tale distruzione dell'epitelio, nei casi di somministrazione di grosse quantità di acetone, deve avvenire con grande rapidità, giacchè noi la troviamo dopo pochi giorni dacchè venne dato principio allo sperimento.

Così, nell'Esperienza III, non era raro vedere lunghi cilindri granulosi occupare tutto il lume di qualche tubulo che si mostrava completamente spoglio dell'epitelio di rivestimento. In tal caso l'azione fu così pronta e così energica da distruggere il protoplasma dell'epitelio, senza però arrivare ad alterare i nuclei, i quali anzi si devono trovare in uno stato discreto di conservazione, colorandosi abbastanza bene col carminio.

Questo per alcune parti della sostanza corticale; ma dal minuto reperto suesposto, risulta che un altro processo degenerativo colpisce varie porzioni di tubuli contorti, processo pel quale alcuni epiteli appaiono col protoplasma meno granuloso, anzi quasi omogeneo, solcati da lunghe ed irregolari striature, intensamente colorati in giallo, col nucleo che non spicca per colorazione propria sulla colorazione diffusa del protoplasma, senza che per tutto questo mai si osservino fasi distruttrici nè delle porzioni superficiali, nè delle profonde degli epiteli, i quali anzi appaiono più grandi del normale (necrosi da coagulazione?). In relazione a ciò, anche alcuni tubuli sembrano aumentati di volume. I due processi ora descritti sono modalità di uno stesso processo degenerativo, non rappresentando che differenze graduali, ovvero ognuno di essi rappresenta una speciale forma degenerativa? Quest'ultima interpretazione è la più probabile, giacchè troppo grandi e manifeste sono le diversità morfologiche che fra l'uno e l'altro processo degenerativo intercedono. L'uno infatti induce una pronta distruzione dell'epitelio, mentre per l'altro l'elemento epiteliale non solo non si disgrega, ma aumenta anzi di volume; nell'uno il protoplasma diventá fortemente granuloso, nell'altro invece omogeneo; nell'uno il processo degenerativo si svolge nella parte più superficiale della sostanza corticale, nell'altro la lesione rimane limitata alla porzione di tubuli contorti che rappresentano l'ultima porzione del tubulo, quella cioè che è più distante dal glomerulo e che si trova in prossimità delle anse discendenti di Henle.

Se si volessero ritenere come fasi di una stessa alterazione, bisognerebbe anche ammettere che gli epiteli colorati in giallo aumentati di volume, con nucleo incolore, ecc., rappresentassero la prima fase del processo degenerativo, mentre gli altri in gradi avanzati di distruzione rappresenterebbero l'effetto di uno stadio più avanzato di tale processo degenerativo.

Ma non è conciliabile colle comuni cognizioni anatomo-patologiche che in un periodo di leggera alterazione i nuclei non si colorino punto o molto male, mentre, progredendo il

processo degenerativo riacquisterebbero la proprietà di colorarsi coi comuni reagenti. Oltre a ciò esiste un altro importante carattere differenziale, giacchè la lesione grave distruttrice dell'epitelio localizzata alla parte superficiale della sostanza corticale compare molto prima dell'altra ristretta alla zona limite delle anse di Henle. Adunque differenza esiste ed essenziale.

Paragonando il reperto istologico suaccennato con quello descritto da coloro che ebbero modo di esaminare accuratamente i reni di individui morti in coma diabetico con acetonuria, è naturale che ci domandiamo se i reperti si rassomiglino, o se esistano differenze rimarchevoli.

L'Ebstein (1), il quale ha studiato accuratamente questo argomento, trovava una degenerazione granulare in alcuni tubuli, in altri una *degenerazione ialina*, in altri ancora una vera distruzione degli epiteli, o, come egli la chiama, una *necrosi degli epiteli* per cui il tubulo rimaneva privo dello strato epiteliale. Ed in quanto alla degenerazione granulare ed alla completa distruzione degli epiteli, i nostri reperti non potrebbero più esattamente coincidere con quelli dell'Ebstein. Riguardo poi alla degenerazione ialina, questa era stata rinvenuta dall'Armanni per primo nella zona corticale del rene, senza però che egli la limitasse più particolarmente. L'Ebstein la riscontrò a preferenza *nella zona esterna della sostanza midollare* o zona dei limiti di Henle; egli trovava che l'epitelio acquistava una grande translucidità, ma in esso il nucleo si colorava benissimo colle comuni reazioni microchimiche. Questo reperto dell'Armanni e dell'Ebstein trova esso un riscontro nella descrizione da noi data di alcune lesioni tubulari? Noi non potremmo recisamente affermarlo, solo possiamo dire che in talune parti i due reperti si rassomigliano assai e per l'aspetto che prende il protoplasma

---

(1) « Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Coma ». (*Deut. Archiv f. Klin. Med.*, Bd. 28, p. 143, 1881).

degli elementi e pel punto del rene nel quale ciò venne trovato; ma che nei nostri casi si trattase di una vera e propria degenerazione ialina, noi lo riteniamo molto probabile, non certo.

Da ciò facilmente risulta che, per noi, i processi degenerativi che si svolgono nei reni di conigli ai quali venne dato l'acetone sono due, e d'ordine affatto diverso, e per natura, e per importanza, e per sede.

La genesi di tali alterazioni presenta però un lato un po' oscuro, giacchè se l'eliminazione dell'acetone attraverso i tubuli contorti vale a renderci ragione della grave alterazione che in essi troviamo, non vale però a renderci conto dell'altra alterazione che ha punti di contatto e di somiglianza colla degenerazione ialina dell'Armanni e dell'Ebstein.

L'Armanni ed il Cantani opinano che quest'ultima possa venir prodotta dalla penetrazione nell'interno dei tubuli di leucociti i quali soggiacerebbero ad un processo di degenerazione ialina, penetrazione che starebbe in rapporto con una dilatazione dei capillari intertubulari. Tale interpretazione non possiamo certo accettarla, giacchè in genere non rinvenimmo questa dilatazione dei capillari; anzi in un caso in cui la dilatazione era abbastanza accentuata (Esperienza III), la degenerazione suddetta era assai meno evidente ed abbondante che negli altri esperimenti. Piuttosto incliniamo ad ammettere per ambedue le lesioni epiteliali una stessa causa genetica, l'eliminazione dell'acetone; ed ammettendo una diversità nella composizione chimica e molecolare degli epiteli che rivestono le varie porzioni dei tubuli contorti, possiamo anche ammettere che l'acetone eliminato attraverso ad essi, in rapporto colla diversa costituzione, produca alterazioni diverse.

Un altro reperto comune ai vari osservatori e rilevato tanto dall'Armanni che dall'Ebstein e dal Ferraro (1), è la

---

(1) Arnaldo Cantani e Pasquale Ferraro, (*Il Morgagni* fasc. I e II, gennaio e febbraio 1883).

dilatazione delle capsule di Bowmann e l'ingrandimento del glomerulo di Malpighi. Lasciando da parte quest'ultimo fatto, giacchè è molto difficile il poter dire se un glomerulo sia o no aumentato di volume, la dilatazione della capsula di Bowmann l'abbiamo più volte riscontrata, ma come fatto isolato, non costante.

La dilatazione capsulare non costituisce per noi un'alterazione di grande importanza, anzi non accordiamo ad essa alcun valore, imperocchè la causa che l'ha prodotta è una causa tutt'affatto accidentale e puramente meccanica. Nulla di più probabile infatti che i detriti granulari che si formano nei tubuli contorti in seguito alla necrobiosi degli epiteli, vadano taluna volta ad ostruire, se non totalmente, almeno in parte, le porzioni inferiori dei tubuli, ostacolando così il deflusso dell'orina e producendo una dilatazione della parte superiore del tubulo e della capsula di Bowmann. L'integrità delle anse glomerulari e dell'epitelio che involge il glomerulo stanno a provare che continua anche in tali casi la secrezione della parte acquosa dell'orina.

Anche l'integrità dell'epitelio dei tubuli retti, che abbiamo costantemente ritrovato nei numerosi preparati dei vari esperimenti, costituisce un fatto molto notevole, come quello che sta a provare che il semplice passaggio e contatto dell'*acetone allungato coll'acqua* sugli epiteli non basta a produrre le lesioni riscontrate nei tubuli contorti.

ESPERIENZE NEI CANI.

Eguali esperimenti che sui conigli vennero praticati anche sui cani. L'acetone venne dato per bocca ed a dosi varie.

La prima esperienza venne eseguita in un *grosso cane* del peso di Kgr. 15:

2 febbraio 1886. — Vennero esaminate le orine senza scoprire in esse la menoma traccia d'albumina. Si comincia a dare dell'acetone, chimicamente puro (punto d'ebollizione 57°), 6 cc. al giorno, nel latte, in una sola volta.

11 febbraio — Le orine che questo cane emette dopo l'assunzione dell'acetone dànno un forte odore del medesimo. Non contengono albumina.
19 » — Si dànno 10 cc. di acetone.
3 marzo. — Si trova albumina in scarsa copia nell'orina.
9 » — Albumina in quantità spiccata.
13 » — Le orine contengono albumina in quantità spiccata. Il cane sta benissimo, ingrassa; si uccide colla puntura del midollo allungato.

Ad un altro cane giovane di Kgr. 4,800, con orine esenti da albumina, si dànno, il 3 marzo 1886, 6 cc. di acetone col latte:

8 marzo. — Si trovano quantità rilevanti di albumina nelle orine.
15 » — Le orine contengono poca albumina. Si sacrifica l'animale e si conservano i visceri.

Le ricerche istologiche si praticarono sui reni, sulla milza e sul fegato. Questi visceri vennero conservati parte in alcool a 36°, parte in liquido di Müller.

Siccome le lesioni riscontrate negli organi dei due cani differiscono poco fra loro, sia come gravità, sia come estensione, così, salvo le differenze di grado, possiamo in una volta descrivere le lesioni di ambedue.

In generale si trova un intorbidamento degli epiteli dei tubuli contorti, alterazione questa assai leggera, ma che, in qualche parte, non è che la prima forma di passaggio ad alterazioni molto più gravi. Così, in lunghi tratti di tubuli contorti, e della porzione ascendente delle anse di Henle (parte funzionale del rene), oltre l'intorbidamento si nota una distruzione di quella porzione dell'epitelio che sta verso il lume del tubulo. Rarissimo è però che tale processo distruttivo si estenda anche alla porzione basale in modo da lasciare il tubulo senza rivestimento epiteliale.

Come è ovvio, in seguito a ciò, nell'interno del tubulo si formano masse più o meno compatte di detriti epiteliali sotto forma di cilindri granulosi.

In alcune porzioni del rene si può, sino ad un certo punto, seguire il processo che conduce a questa distruzione della

parte superficiale dell'epitelio. Alcuni epiteli presentano il protoplasma meno granuloso nella parte soprastante al nucleo, mentre è assai più torbido del normale nella parte basale. La porzione superficiale va quasi gonfiandosi, sporge trasparente nel lume del tubulo e finalmente si rompe; da ciò il raccogliersi di detriti e resti protoplasmatici nell'interno del tubulo, i quali formano i cilindri; da ciò l'aspetto eroso e l'aspetto sfrangiato che hanno tali epiteli. Quando l'epitelio è in tal modo rigonfiato, il limite esterno dell'elemento è segnato da una linea arcuata ed oscura che protubera nel lume.

Questo processo ha una tal quale lontana rassomiglianza con quello al quale vanno soggetti fisiologicamente e patologicamente gli epiteli del tratto intestinale.

Da ciò emerge come sia rarissimo il trovare una distruzione totale dell'epitelio, come pure rara è la scomparsa dei nuclei, per solito bene colorati, e limitati nella parte più esterna della sostanza corticale.

La porzione basale dell'epitelio, anche dove la parte superficiale è distrutta, si mantiene quasi integra, col suo nucleo ed i suoi bastoncelli.

Come nei reni dei conigli, i cui risultati sopra riferimmo, anche in questi di cane trovammo sempre inalterati gli epiteli dei tubuli retti, confermando con ciò quanto abbiamo enunciato, che cioè l'acetone induce alterazioni non nei punti nei quali viene semplicemente a contatto, ma solo nelle parti attraverso le quali viene secreto.

Niun'altra lesione degna di nota, tranne una grande iperemia, specialmente nel rene del *cane grosso*, localizzata in ispecial modo alla sostanza corticale.

Da tutto ciò si vede che le lesioni prodotte dall'acetone nei reni di cane non sono di quella gravità ed imponenza che si notò nei reni di coniglio, la qual cosa può dipendere da una maggiore resistenza dei tessuti di questi animali all'irritazione chimica prodotta dall'acetone.

Possiamo ora domandarci quale applicazione abbiano questi fatti all'uomo.

Abbondano le osservazioni nelle quali si aveva contemporaneamente albuminuria, nefrite ed acetonuria. Dopo quello che abbiamo esposto, è logico ammettere un rapporto, quantunque non necessario, fra questi due fatti. Nel diabete è frequente l'albuminuria, transitoria o permanente, specialmente nell'ultimo stadio della forma grave, ove si rinviene di solito acetone in grossa quantità. Così pure l'albuminuria venne, come è noto, registrata spesso come fenomeno più o meno passeggero nelle malattie febbrili e nei disturbi gastrici.

È notevole che Ebstein (l. c.), ed anche Ferraro (l. c.), osservarono una grave acetonemia nei diabetici da loro esaminati, e nei quali descrissero la necrosi dei canalicoli. Circa la patogenesi della quale Ebstein intravvedeva già l'importanza che poteva avere la presenza nel sangue dei diabetici di sostanze tossiche come l'acetone, l'alcool e certi prodotti escrementizi azotati.

L'identità fra le lesioni renali riscontrate da Ebstein nei suoi diabetici con acetonemia, con le lesioni da noi descritte è un forte argomento per giudicare che la causa principale sia in ambedue i casi l'acetone.

Si obbietterà che le dosi di acetone da noi impiegate per produrre l'albuminuria negli animali siano soverchiamente elevate e superiori a quelle che si formano nell'uomo. Prima di tutto, osserveremo che anche dosi basse di acetone, 2 cc. nel coniglio, producono albuminuria e nefrite, e che nell'uomo spesso l'acetone si forma in quantità rilevanti. Secondo, bisogna avvertire che se le quantità di acetone nell'uomo sono basse, però in esso la formazione e l'eliminazione della sostanza avviene di continuo, e il rene non ha tempo per la riparazione. Invece nelle nostre esperienze l'acetone era somministrato in una sola volta nella giornata, così il rene non rimaneva che poco sotto la sua azione. Inoltre i nostri animali erano sani, mentre, quando si forma acetone nell'uomo, esiste qualche processo morboso atto ad aiutare più o meno

gli effetti della sostanza sul rene. Nei diabetici la copiosa eliminazione di zuccaro e di prodotti di riduzione altera la nutrizione e la funzione renale e concorre coll'acetone a produrre la nefrite.

È noto che l'Ehrlich (1) trovò quantità varie di glicogene nelle cellule epiteliali dei canalicoli uriniferi dei reni diabetici. Alla presenza di glicogene negli epiteli, l'Ehrlich attribuisce quel reperto che l'Ebstein e l'Armanni riportarono ad una degenerazione ialina. Ehrlich denomina il detto stato degli elementi renali col nome di *degenerazione glicogenica*, quantunque sembri che lo attribuisca ad infiltrazione di glicogene. A cagione della rassomiglianza descritta, fra le alterazioni degli epiteli dei tubuli contorti e delle anse ascendenti di Henle nei conigli acetonizzati colle lesioni descritte da Ebstein, volemmo ricercare se da questi reni di conigli si avessero le reazioni del glicogene. — Se, come asserisce Paschutin (2), il campione della degenerazione glicogenica, gli stimoli infiammatori la determinano, l'acetone avrebbe potuto agire in questo senso.

Perciò trattammo alcuni reni nel modo indicato dall'Ehrlich, e ricercammo se negli epiteli esistesse glicogene, e se alla sua presenza fosse dovuto l'aspetto particolare degli elementi.

Le sezioni dei reni, conservate in alcool, venivano perciò passate in un liquido gommoso, di consistenza sciropposa, al quale era aggiunta una tenue soluzione iodo-iodurata. Così erano esaminati i preparati che si presentavano coloriti più o meno uniformemente in giallo-chiaro.

Collo stesso metodo vennero preparate ed osservate sezioni di fegato appartenenti agli stessi animali. Appariva manifesta la colorazione caratteristica giallo-mogano del glicogene negli elementi epatici. Nei reni invece questa colorazione manca. È vero bensì che alcuni tubuli contorti qua e là hanno l'epi-

(1) Ehrlich, *Zeitsch. für klin. Med.*, Bd. VI, 1883.
(2) Paschutin, *Centralbl. Med. Wiss.*, 1884, pag. 689.

telio colorito più intensamente che non appaia in altre parti, ma ad un'attenta osservazione era facile riconoscere che tale colorazione più oscura era dovuta ad una maggiore spessezza del taglio. Nelle sezioni, infatti, estremamente sottili la colorazione era tutta uniformemente giallo-pallida, senza nessun accenno a colorazione di glicogene.

Esaminando con forti obbiettivi (immersione omogenea Zeiss 1/12) le parti più colorate, non fu mai possibile di distinguere in esse che la colorazione fosse localizzata nell'interno dell'elemento a masse omogenee (V. Frerichs, Tav. II), ma si acquistò maggior convinzione che essa era dovuta unicamente a spessore del taglio. — Oltre a ciò non è raro vedere in alcune sezioni questo colore più oscuro negli epiteli dei tuboli retti. Il quale reperto prova ancora di più che esso non è dovuto a glicogene. Infatti tutti coloro che hanno esaminato reni diabetici, si accordano nel localizzare i depositi di glicogene nei tubuli contorti ed in alcune porzioni delle anse di Henle.

Nei preparati di un rene si nota un altro fatto. Alcuni glomeruli, in vicinanza al punto nel quale entrano ed escono i vasi, presentano col iodio una colorazione rossastra. Noi ci siamo pesuasi che essa dipende dal sangue che si trova in copia notevole in alcune anse vascolari, tanto più che lo stesso colore, identico, lo trovammo costantemente nelle sezioni traverse dei vasi che contenevano sangue.

Da ciò siamo condotti ad ammettere che nei reni di conigli acetonizzati non esiste glicogene, e che l'alterazione epiteliale non è dovuta ad una degenerazione glicogenica.

Allo scopo poi di decidere se nei reni alterati dall'acetone venga più facilmente ad accumularsi ed arrestarsi il glicogene una volta formatosi copiosamente nell'organismo, noi abbiamo trattato per vari giorni un coniglio con acetone ed iniettato, mezz'ora prima di ucciderlo, una soluzione di glicogene sotto la cute e nella giugulare. Ecco quello che abbiamo trovato.

Nel fegato quantità grandissima di glicogene, specialmente

negli elementi che più si trovano alla periferia dell'acino, in quantità piccola all'intorno della vena centrale dell'acino, quasi nulla affatto nella porzione mediana. Nei reni invece, ad onta di ripetuti esami, non si è scoperto glicogene.

Anche la ricerca chimica del glicogene col metodo di Brücke è riuscita positiva per il fegato, negativa pei reni. Eppure sappiamo da Pavy, Boehm e Hoffmann che il glicogene iniettato nei vasi passa nelle orine e determina glicosuria.

Questo risultato si accorderebbe più col concetto di una degenerazione glicogenica che di una infiltrazione. Invece il fatto di Abeles (1), che in due diabetici morti di altra malattia, era scomparso tutto il glicogene, parla più per una infiltrazione che per una degenerazione. Perchè i prodotti di questa non scompaiono perdurando la causa morbosa.

Esclusa così la presenza di glicogene nei reni di conigli acetonizzati, anche quando si accumuli artificialmente la sostanza nell'organismo, le nostre esperienze si accordano e suffragano l'opinione di Strümpell ed altri, i quali credono che il glicogene nei reni diabetici sia dovuto a trasformazione dello zuccaro per un'attività propria degli elementi epiteliali del rene.

I reni di conigli acetonizzati non sono reni di conigli diabetici. L'acetone non produce glicosuria, nè le altre modificazioni del ricambio materiale che accompagnano il diabete. Nei diabetici le due sorta di alterazione glicogenica e acetonica potranno andare riunite o disgiunte. Nelle malattie febbrili e gastriche, in cui si dà acetonuria e diaceturia, senza glicosuria, le condizioni sono più somiglianti a quelle dei nostri conigli acetonizzati che a quelle dei diabetici.

Sarà un interessante còmpito dell'avvenire determinare:

1° Se la presenza di glicogene negli epiteli renali sia essa effetto di degenerazione, d'infiltrazione o di elaborazione specifica in luogo, produca delle alterazioni funzionali del rene;

2° Quali alterazioni renali si trovino nei diabetici in cui

---

(1) Abeles, *Centralbl. Med. f. Wiss.*, 1885, p. 449.

vi ha albuminuria senza eliminazione di acetone e di acido acetacetico;

3° Se nei casi di acetonuria e diaceturia con alterazioni renali si abbia o meno anche presenza di glicogene negli epiteli.

Soltanto ricerche parallele dei caratteri chimici dell'orina in vita e delle lesioni anatomiche dei reni all'autopsia potranno dilucidare l'argomento e risolvere le questioni da noi formulate. Cercheremo per parte nostra di contribuire alla loro risoluzione.

Oltre l'acetone nel diabete e in varie malattie infettive compare nelle orine l'*acido diacetico*. Questa sostanza produce, a certe dosi, sollecitamente l'albuminuria, come venne già da noi trovato (1); Jacksch (2) ha confermato questi risultati. Si può ritenere che l'acido acetacetico agisca sui reni in maniera simile all'acetone, e che i loro effetti si sommino. La difficoltà di procurarci il materiale ci ha impedito di darne una più precisa prova. La facilità con cui l'acido acetacetico si decompone e dà acetone, porta naturalmente ad accordare maggior importanza a quest'ultimo prodotto.

In una serie di osservazioni cliniche Mya (3) ha confermato il nesso intercedente fra la diaceturia e l'acetonuria da una parte, e l'albuminuria dall'altra, qualunque sia la forma morbosa a cui esse possono accompagnarsi. Che se in alcuni casi, avverte giustamente lo stesso Mya, il rene non soffre per il passaggio attraverso dei suoi epiteli dell'acetone e dell'acido diacetico, ciò si deve attribuire al fatto che all'irritazione prodotta da un identico agente chimico rispondono con diversa reazione gli organi di individui diversi. Mya ha veduto in due diabeti mancare l'albumina nelle orine sebbene

(1) *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. VIII, p. 218.
(2) « Ueber Acetonurie und Diaceturie ». Berlin, 1885, p. 133.
(3) *Rivista Clinica di Bologna*, 1885, p. 935.

per molto tempo fossero evidenti le reazioni dell'acetone e dell'acido diacetico.

Anche nei nostri animali abbiamo riscontrata una resistenza molto diversa all'azione dell'acetone. D'altra parte siamo lungi dal pensare che nel diabete e in altre malattie, anche con diaceturia e acetonuria, la nefrite e l'albuminuria abbiano la sola genesi suddescritta.

Mentre è accertato il passaggio di acido diacetico nelle orine in varie affezioni, Frerichs negava la sua eliminazione in stato inalterato, perchè non lo rinveniva nelle orine di cani a cui ebbe a somministrarlo. A spiegare questi risultati diversi, uno di noi, basandosi sul fatto chimico che l'acido diacetico si decompone facilmente a contatto di altri acidi più forti e su esperienze negli animali, concluse: « La condizione che regola il passaggio dell'acido acetacetico nelle urine è la reazione del parenchima renale e delle urine. Se questa è alcalina, neutra o lievemente acida, allora l'acido diacetico passa nelle orine inalterato, se è acida, si decompone ».

Venne obbiettato che nell'orina diabetica anche molto acida si trova acido diacetico (Mya). Questo è naturalmente possibile, e la conclusione surriferita deve essere intesa non alla lettera, ma nel suo significato chimico. Cioè che non tutti gli acidi decompongono il diacetico, il quale può trovarsi in una orina molto acida per acidi deboli incapaci di operare la decomposizione. Nei diabetici abbiamo appunto una copiosa produzione di simili acidi. Sono le stesse condizioni che favoriscono la produzione di tali acidi e del diacetico.

Non regge alla critica neppure l'obbiezione che l'acido diacetico compare spesso nelle orine dei diabetici dopo la dieta carnea. È vero che questo è un *vitto acido*, ma vi ha contemporaneamente una ricca formazione di ammoniaca, come ha dimostrato la scuola di Schmiedeberg e Naunyn, per cui si verifica una completa neutralizzazione. Anzi, sappiamo dalle esperienze di Walter-Schmiedeberg che i carni-

vori, a differenza degli erbivori, sopportano bene gli acidi e non presentano quei gravi fenomeni di intossicazione per sottrazione di alcali che si vedono nei conigli.

Non vogliamo aggiungere, in questo luogo, altre considerazioni come porterebbe l'interesse dell'argomento.

Non tralasceremo di notare che i fatti da noi descritti hanno una certa importanza per la dottrina del processo della secrezione orinaria. Infatti, *le lesioni limitate ai canalicoli contorti portano a concludere che l'acetone non filtri insieme all'acqua ma venga separato in natura dall'epitelio funzionante*, come l'urea, il solfato d'indaco, ecc. — Adunque anche il passaggio nelle orine di sostanze liquide e assai diffusibili succederebbe per vero processo secretorio e non per filtrazione.

Nota. — Abbiamo avuto occasione di esaminare i reni appartenenti ad una donna morta per coma diabetico nell'ospedale di Venezia. Le alterazioni erano tanto chiare e dimostrative come non si potrebbe immaginare di meglio. Esse rassomigliavano perfettamente a quelle descritte dall'Ebstein, ed a quelle da noi rinvenute nei reni di coniglio e di cane ai quali venne dato l'acetone.

Bologna, giugno 1886.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 8.

Labor. di Chim. fisiol. diretto dal Prof. Hoppe-Seyler, in Strassburg.

SULLA

COSTITUZIONE CHIMICA DEL BACILLUS SUBTILIS

PEL DOTTOR

Livio VINCENZI

Nel Laboratorio del Professore Hoppe-Seyler intrapresi nell'anno decorso a studiare la composizione chimica di alcuni batterî; siccome però le mie ricerche non sono per anco ultimate, così intendo di riferirmi in questa mia nota a quanto riescii di trovare pel *bacillus subtilis*.

Per ottenere delle colture di questo batterio, e in grande quantità, come era indispensabile per lo scopo prefissomi, io faceva delle infusioni di fieno in acqua alla temperatura di 36° (1). Dopo quattro ore versava l'infuso in alcuni matracci, dapprima sterilizzati, e chiusili con ovatta, riscaldavo a temperatura d'ebollizione per un'ora. Assicuratomi che il liquido non avesse reazione acida e che avesse un peso specifico di 1,004, lo lasciavo raffreddare fino a 36°, e a questa temperatura lo mantenevo in apposito recipiente per diversi giorni. Così operando, già dopo 36-48 ore appariva alla superficie del liquido una pellicola biancastra, che, coll'esame microscopico, potevo assicurarmi essere composta unicamente dei bat-

(1) Metodo del Roberts (*Philos. Transact. of the R. Soc. of London*, V, 164, 1874, p. 457).

terî che io voleva studiare. In tal modo, ottenute delle colture del *bacillus subtilis*, riuscii a fornirmi di una quantità enorme di questi microparassiti, facendoli sviluppare in una serie numerosa di matracci, con brodo sterilizzato, e conservati alla temperatura costante di 36°.

La prima questione che io mi prefissi di risolvere fu la seguente: Contengono questi batterî del cellulosio?

Ecco come io procedeva nella ricerca.

Le soluzioni nelle quali i batterî eransi sviluppati venivano filtrate attraverso l'amianto; i batterî rimasti nell'imbuto assieme all'amianto erano lavati con acqua distillata, quindi con una soluzione di soda (5 gr. di NHO in un litro d'acqua). Così trattati li lasciavo per 24 ore in succo gastrico preparato artificialmente, quindi lavatili più volte con acqua distillata, finchè non otteneva più la reazione del peptone, ne faceva l'estrazione con alcool, poi con etere, ed essiccava la sostanza rimasta, tenendola alla temperatura di 110° fin tanto che, dopo diverse prove alla bilancia di precisione, io otteneva sempre un egual peso.

Molti furono i procedimenti che io seguii per rilevare se vi era traccia di cellulosio; siccome però tutti dettero un risultato affatto negativo, mi limiterò a ricordare i seguenti:

1° Una porzione della sostanza ottenuta col metodo descritto veniva sciolta in acido solforico concentrato, poi, aggiuntasi dell'acqua, si lasciava bollire per parecchie ore (6 ore). Provando se colla soda e il solfato di rame desse alcuna riduzione, non si ottenne mai traccia di precipitato;

2° Studiando al microscopio come si comportassero i batterî col reagente dello Schultze, non riescii mai a vederli colorati;

3° Trattati con una soluzione iodo-iodurata e acido solforico non dettero mai alcuna reazione.

Nel mentre però io mi persuasi che il *bacillus subtilis* non conteneva traccie di cellulosio, riscaldando una porzione della sostanza ottenuta in un tubo d'assaggio con solfato di calce, ebbi a verificare che si aveva uno sviluppo considerevole di

ammoniaca. Assicurato con questa prova che era contenuta nei batterî una certa quantità di azoto, mi accinsi a farne delle analisi quantitative.

Il metodo da me usato per queste determinazioni fu quello del Kjeldahl (1), e la preferenza a questo metodo non solo fu data e per la sua esattezza e per la relativa corta durata delle analisi, bensì anche pel fatto che io poteva esattamente valutare la quantità di amianto che restava frammisto ai batterî.

Pesata esattamente una certa porzione della sostanza essiccata, la mettevo in un matraccio e vi versavo 10 cc. di acido solforico concentrato, quindi da 20 a 40 cc. di acido solforico inglese. Riscaldando, a calor mite, in modo da raggiungere solo il grado di ebollizione, aspettavo che tutte le sostanze organiche fossero sciolte dall'acido; cosa che potevo verificare osservando la colorazione che assumeva la soluzione. Difatti, mentre in prima aveva un color nerastro, man mano passava al color bruno, giallo, ed infine diveniva un liquido tutt'affatto incolore, come appunto deve essere per poter procedere più oltre nell'esperimento. Questa operazione durava da 3 a 4 ore. Versavo quindi nel matraccio con molta cautela e in piccolissima quantità e a più riprese del permanganato di potassa; nel momento in cui questa sostanza cade nel liquido, si ha lo sviluppo di un gas verdastro per l'ossidazione che si compie, e il liquido diventa di un colore verde-cupo. Lasciando raffreddare, aggiungevo poscia dell'acqua in quantità più o meno considerevole, e così la soluzione acquistava di nuovo un colore bruno. Preparata una soluzione concentrata di soda caustica del peso specifico di 1,3, ne aggiungevo al liquido finchè avesse reazione neutra. Conviene in questo tempo dell'esperimento essere ben cauti, giacchè, se il liquido diviene alcalino, si ha perdita di ammoniaca. Univo

(1) J. Kjeldahl, « Neue Methode zur Bestimmung des Stickstoffs in organischen Körpern ». (*Zeitschrift f. anal. Chemie von R. Fresenius*, 1883, B. 22, S. 366).

allora il matraccio ad un apparecchio refrigerante, lo riscaldavo all'ebollizione, e il vapor d'acqua che si sviluppava veniva raccolto in un piccolo matraccio nel quale avevo versato una quantità determinata di una soluzione titolata di acido solforico. Dopo 30 o 40 minuti era certo che tutta l'ammoniaca contenuta nella soluzione era già passata nel vapor di acqua sviluppatosi, quindi mi rimaneva solo a farne la valutazione servendomi di una soluzione pure titolata di potassa e dell'acido rosolico per sapere quando il liquido diveniva neutrale. Valutata la quantità dell'ammoniaca, riesciva facile, per un calcolo assai semplice, di stabilire la quantità dell'azoto contenuto nella sostanza presa in esame. Per metterla poi in rapporto col peso, io estraevo l'amianto rimasto nel matraccio, lo trattava con acido cloridrico, ed essiccatolo, con esattezza ne valutavo il peso alla bilancia di precisione.

Io riporto qui alcune delle analisi quantitative fatte:

Sostanza + amianto	Gr.	0,4517
Amianto	»	0,1023
Batterî	Gr.	0,3494
Azoto trovato	»	0,0218

Per $^0/_0$ 6,24.

Sostanza + amianto	Gr.	0,4837
Amianto	»	0,3130
Batterî	Gr.	0,1707
Azoto trovato	»	0,01904

Per $^0/_0$ 11,15.

Sostanza + amianto	Gr.	0,3291
Amianto	»	0,1865
Batterî	Gr.	0,1426
Azoto trovato	»	0,01137

Per $^0/_0$ 7,97.

Sostanza + amianto	Gr.	0,3730
Amianto	»	0,2320
Batterî	Gr.	0,1410
Azoto trovato	»	0,0753

Per $^0/_0$ 5,34.

Sostanza + Amianto	Gr.	0,7940
Amianto	»	0,6020
Batterî	Gr.	0,1920
Azoto trovato	»	0,01203

Per $^0/_0$ 6,26.

Non saprei dire con certezza da che provenga la differenza nelle quantità d'azoto determinate; ad ogni buon conto desidero far osservare, che quando i batterî erano nello stadio di sporificazione ottenni sempre cifre assai piccole.

Da queste prime ricerche non posso certo stabilire la natura della sostanza che deve contenere l'azoto, solo mi credo in diritto di concludere che, siccome col metodo adoperato la forma dei batterî era affatto immutata, detta sostanza deve certo trovarsi nella membrana che avvolge il *bacillus subtilis*.

Wiesbaden, 19 marzo 1887.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 9.

Istituto d'Anatomia Patologica della R. Università di Roma.

—

CONTRIBUZIONE ALLO STUDIO

DELLO

STREPTOCOCCO DELL'ERESIPELA

NOTA

DEL DOTTOR

Giuseppe **GUARNIERI**.

Nello scorso anno ho avuto l'occasione di sezionare il cadavere di un individuo affetto da eresipela della faccia, sul quale ebbi agio di eseguire delle ricerche, i risultati delle quali credo utile di riferire in questa Nota.

Notizie cliniche. — B.... Giuseppe, di anni 23, contadino, entra nella R. Clinica Medica il 16 febbraio 1886. Da cinque anni è affetto da febbri da malaria (grave cachessia palustre). È colto, dopo due giorni di degenza in clinica, dal morbillo. Scomparsa l'eruzione morbillosa, il 1° marzo viene attaccato da eresipela della faccia che invade amendue le regioni orbitarie, il collo, il petto, il dorso. Nelle gote assume una forma cangrenosa e muore nel coma la sera del 5 marzo.

Autopsia. — Il colorito della pelle giallo-verdognolo; sulle gote parecchie escare necrotiche, la più grossa (quanto un pezzo da 5 lire) sulla guancia sinistra. Le escare sono aderenti fortemente e si approfondano nel derma. Dura madre e

pia meninge normali. Nulla di notevole nel cervello. Cuore flaccido, normale negli apparecchi valvolari. Sangue disciolto nelle cavità. Leggera raccolta liquida nella cavità pleurica sinistra. Congestione ed edema dei polmoni dello stesso lato. A destra polmonite ipostatica. Fegato di volume normale: i lobuli sono nettamente disegnati con il limite marcato da una linea rosea molto distinta. Milza aumentata di volume, con la capsula ispessita, di consistenza accresciuta (tumore cronico da malaria). Reni di forma e volume normali; i glomeruli molto visibili. Nulla a carico dello stomaco e dell'intestino.

Esame microscopico. — Nella cute, specialmente in quella del petto, dove l'infiammazione eresipelatosa è più giovane, si rinvengono micrococchi nelle lacune dilatate del derma e nei vasi linfatici del tessuto sottocutaneo. Nella cute delle gote, in vicinanza del focolaio necrotico, non si rinvengono microrganismi. Il fegato presenta in alcuni punti aumentato il connettivo degli spazi triangolari. I capillari sono spesso dilatati, le pareti dei medesimi ispessite mentre le colonne delle cellule epatiche sono assottigliate e gli elementi compressi e sformati. Talora le cellule epatiche atrofizzate e scomparse sono sostituite da un tessuto connettivo. Oltre a queste alterazioni croniche antecedenti senza dubbio all'ultima malattia e che si riconoscono in istretto nesso con la grave cachessia malarica, si vede, a piccolo ingrandimento, il fegato disseminato di embolie micotiche. A maggiori ingrandimenti ($^{1}/_{12}$-$^{1}/_{18}$ Zeiss), dentro i capillari dei lobuli si rinvengono micrococchi, i quali, nei punti ove non sono soverchiamente accumulati, si vedono disposti a catenella. Molte volte l'accumulo è così cospicuo che non si riesce a distinguere i suoi rapporti con le pareti dei capillari e con gli elementi cellulari contenuti nei capillari medesimi. Ma in altri punti riesce evidentemente chiaro che gli streptococchi sono contenuti dal protoplasma dei leucociti. Se ne rinvengono eziandio nelle cellule endoteliali, le quali hanno allora il protoplasma rigonfio e sporgente nel lume del capillare medesimo. Alcune

rarissime volte sono riuscito anche a vederne nel protoplasma delle cellule perivascolari stellate del Kupffer. Talvolta i leucociti ammassati fra di loro sono gremiti di streptococchi ed obliterano completamente il lume dei piccoli vasi, sovente anche per certa estensione. Con la colorazione doppia, in questi ammassi si riesce a vedere spesso il nucleo degli elementi cellulari, per la loro maggiore affinità per il carminio. Attorno agli emboli micotici si osservano elementi in necrosi ialina, la quale necrosi è limitata il più delle volte alla parete propria del vaso ed alle cellule perivascolari, e solo raramente si estende ai tessuti circostanti. Anche nei reni si notano numerosi emboli micotici nei vasi intertubulari, ma più specialmente nelle anse dei glomeruli. Nelle sezioni della milza si trovano numerosi micrococchi e diplococchi nelle lacune e nei vasi.

Culture. — Le culture eseguite col succo sanguinolento della cute nel momento preagonico riuscirono perfettamente sterili. Con la polpa della milza, nell'autopsia si eseguirono innesti in gelatina nutritiva ed in agar-agar che riuscirono pure culture di uno streptococco della grandezza 0,3-0,4 μ; la forma dell'infissione nella gelatina, il modo di comportarsi nei vari terreni di cultura e la lentezza dello sviluppo collimava perfettamente con quanto il Fehleisen ed altri (Passet, Rosenbach, Hoffa, Zopf, ecc.) hanno stabilito per le pure culture dello *streptococcus erysipelatis.*

Esperienze sugli animali. — Le pure culture in gelatina od in siero di sangue sterilizzato furono inoculate sotto la cute delle orecchie di 6 conigli (1), e si ottenne sempre edema e rossore nel padiglione inoculato, nel quale si rilevava anche una temperatura più elevata di quella dell'orecchio sano. Verso la base delle orecchie malate si notò costantemente un bordo saliente che limitava l'infiammazione, oltre il qual bordo la cute non appariva alterata. Dopo tre o quattro giorni l'edema spariva senza mai diffondersi oltre la base

(1) A due di questi si inocularono culture pure ottenute dal coniglio N. 2.

dell'orecchio, e più tardi la cute si mondava in larghe squame. Nei cani, nelle cavie e nei sorci non si è mai, in seguito alle inoculazioni, osservata alcuna manifestazione locale o generale.

Ad altri conigli si fecero iniezioni intravenose per la giugulare.

Il primo morì con una forma di setticoemia dopo 15 giorni. Dal sangue del cuore e dalla milza si ottennero pure culture di streptococchi per caratteri batteriologici identici alle prime culture. — Il secondo morì dopo 10 giorni con endocardite ulcerosa della tricuspide ed infarto embolico del rene sinistro. Nella milza, nel fegato, miriadi di embolismi micotici, ed intorno ai vasi embolizzati zone necrotiche alla maniera di quelle rinvenute nell'endocardite ulcerosa dell'uomo.

Dai risultati delle suesposte ricerche emergono i fatti seguenti:

a) Per l'esame istologico, in questo caso vien posto fuor di dubbio che i micrococchi dell'eresipela, riconosciuti per tali specie per l'esame batteriologico, siano penetrati in tutto l'albero circolatorio certamente per la via dei vasi sanguigni della pelle malata (faccia, collo, ecc.). A questi streptococchi i quali hanno invaso, moltiplicandosi rapidamente, l'organismo intero, i leucociti (fagociti) (1) hanno opposto una debole resistenza, ed alla loro virulenza insieme con altri elementi dei tessuti circostanti hanno dovuto a volta soccombere. Il fatto poi del ritrovarsi gli streptococchi in grandissimo numero nei leucociti ed anche negli endoteli (2) e *nel protoplasma delle cellule di Kupffer* (3), dimostra che ai

---

(1) Metschnikoff, « Ueber den Kampf der Zellen gegen Erysipelkokken ». (*Virchow's Archiv*, Bd. 105, 2°).

(2) Wyssokowitsch, « Ueber die Schicksale der in's Blut injcirten Microrganismen in Körper des Warmblutter ». (*Zeitschr. f. Hygiene.* 1886, Ester Band. Erstes Helft).

(3) C. Kupffer, « Ueber Sternzellen der Leber ». (*Archiv f. Mikr. Anat.*, Bd. VII, S. 353).

G. Asch. « Ueber die Ablagerung von Fett und Pigment in den Sternzellen der Leber ». Inaugural Dissertation. 1884.

microrganismi penetrati nel torrente sanguigno tocca la medesima sorte dei corpi estranei finamente polverizzati introdotti nel circolo sperimentalmente (1), con la differenza che questi esseri viventi nel protoplasma degli elementi che li hanno ricettati possono trovare le condizioni adatte per vegetare rigogliosamente cagionando lesioni mortali;

b) Da ciò deriva il corollario pratico che nel corso dell'eresipela i microrganismi specifici di questa malattia possono, invadendo tutti gli organi, produrre l'infezione generale, alla quale sembrerebbe potessero predisporre alcune malattie capaci di alterare profondamente l'organismo (*diminuendo forse la potenza di digestione endocellulare dei fagociti?*) come nel mio caso la grave cachessia palustre e la infezione morbillosa pregressa. La qual cosa collimerebbe perfettamente con quanto hanno dimostrato il Rheiner (2) ed il Seitz (3) per la presenza degli streptococchi dell'eresipela nella milza e nei reni d'individui morti nel corso della febbre tifoidea con concomitante eresipela;

c) Le pure culture di streptococchi che iniettate sotto la cute delle orecchie dei conigli dettero una leggera infiammazione eresipelatoide, e che sotto la cute dei cani, delle cavie e dei sorci bianchi, riuscirono assolutamente innocue (d'accordo con quanto il Flügge (4) ed altri hanno dimostrato per il microrganismo dell'eresipela), introdotte nella corrente sanguigna produssero la morte; in un coniglio per infezione generale con micrococchi in tutti gli organi; in un altro per endocardite ulcerosa senza lacerazioni, abrasioni, causticazioni preventive od altro (Wyssokowitsch, Orth,

---

(1) Ponfick, « Studien über die Schicksale körniger Fartstoffe im Organismus ». (*Virchow's Archiv*, Bd. 48, S. 1. — W. Siebel, « Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn ». (*Virchow's Archiv*, Bd., 104, S. 514).

(2) « Beitrage zur path. Anatomie des Erysipels bei Gelegenheit der Typhusepidemie in Zürick 1884 ». *Virchow's Arc.*, c. p., 185.

(3) « Bakteriologische Studien zur Typhus-Aetiologie ». München, 1886.

(4) Wissokowitsch, « Beitrage zur Lehre von der Endocarditis ». (*Virchow's Archiv*, Bd. 103).

Prudden, Ribbert) (1) introducendo nel circolo sanguigno *semplicemente* culture in gelatina nutritiva liquefatta. Questi risultati sperimentali fanno ritenere probabile che lo streptococco dell'eresipela possa essere sovente l'agente patogeno dell'endocardite ulcerosa anche nell'uomo, come di quella che frequentemente si nota nella infezione puerperale, la quale, come opina il **Winchel** (2) ed altri, e come abbiamo potuto vedere anche noi nel nostro laboratorio, ha alcune volte comune l'etiologia con l'infezione eresipelatosa;

d) Da tutto quello che si è detto apparisce chiaro che al *potere patogenetico* dello streptococco dell'eresipela, tolto dai limiti ristretti che gli aveva stabilito il **Fehleisen** (3), va assegnato in patologia un posto molto più importante ed esteso. Ed invero, esso si è ritrovato in alcune *infezioni doppie* in compagnia di altri microrganismi patogeni (**Loeffler** (4), **Seitz**, **Rheiner**) e riconosciuto come solo agente specifico di altre malattie (**Krause** (5), **Winckel**, io), le quali, sebbene nelle manifestazioni anatomiche diverse fra di loro, possono essere riunite sotto un medesimo punto di vista etiologico.

---

(1) Wissokowitsch, l. c.

Orth, « Ueber die Aetiologie der experimentellen mycotischen Endocarditis ». (*Virchow's Archiv*, Bd. 103).

Prudden, *Medical News*, 26 giugno 1886.

Ribbert, « Ueber experimentelle Myo- und Endocarditis ». *Fortsch d. Med.*, 1886, N. 1).

(2) Nel primo Congresso di ginecologia tedesco tenuto a Monaco, il Winchel presentò culture di uno streptococco ottenuto dal sangue del cuore di un caso d'infezione puerperale identiche per proprietà batteriologiche allo streptococco dell'eresipela, e trovò giusta e fondata l'idea da tempo introdotta nella scienza dal Wirchow di una *eresipela maligna puerperale interna*.

(3) « Die Aetiologie des Erysipels ». Berlin, 1883.

(4) « Mittheilungen aus dem k. Gesundheitsamte ». 1884, Bd. II, p. 421.

(5) *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1884, N. 43.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 10.

ANCORA INTORNO ALLA PROFILASSI DELLA TUBERCOLOSI

STUDIO D'IGIENE SPERIMENTALE

PER

A. CELLI e **G. GUARNIERI**

(Con una incisione in legno).

Poco dopo la nostra prima pubblicazione fatta su questo argomento e in questo *Archivio*, il Veraguth (1) avvalorò la dottrina della tubercolosi da inalazione di prodotti tubercolari, dimostrando il bacillo specifico nei noduli sperimentalmente ottenuti dall'inalazione di sputo dei tisici; e invece tentò d'infirmarla il Wargunin (2), sforzandosi di provare che l'inalazione di sputi di tisici, degli sputi di enfisematici, al pari che l'inalazione di formaggio e di farina, generano sempre negli organi respiratori un medesimo e identico processo che non ha nulla di comune con una vera tubercolosi polmonare.

A meglio definire il valore effettivo di quest'ultima ipotesi, enunciata già sei anni prima dallo Schottelius, furono fatte 4 esperienze preliminari; cioè un cane e un coniglio furono sottoposti per 7 volte, 1/2 ora per volta, all'inalazione di sputi tubercolosi, lavati, emulsionati in acqua e con questa polverizzati; e nelle analoghe condizioni, un altro cane e un

(1) *Archiv f. exper. Pathologie, ecc.*, Vol. XVII.
(2) *Virchow's Archiv*, Vol. 96, 1884.

coniglio, alle inalazioni di una emulsione di formaggio antecedentemente bollita. E mentre in questi due ultimi, nè in vita, nè all'autopsia fatta dopo 3 mesi, si rivelò nulla d'anormale, dei primi due, il coniglio dopo un progressivo dimagramento morì di broncopolmonite, pleurite destra e pericardite tubercolari, e il cane, ucciso quando era già in via di dimagramento, mostrò pure una broncopolmonite tubercolare, a focolai più o meno grandi, negli stadi più avanzati, con masse caseose, talune, nelle parti centrali, anche rammollite, e in alcuni punti con eruzioni tubercolari migliariche attorno le piccole diramazioni bronchiali o attorno ai noduli caseosi (linfangioite tubercolare).

Intanto, comunque confermata anche da queste esperienze la dottrina della tubercolosi da inalazione, era però sempre ben lungi dal dirci la maniera per la quale entrano comunemente nei polmoni dell'uomo i germi della tubercolosi. In verità, tutti gli esperimenti d'inalazione di sostanza tubercolosa, oltrechè generalmente produssero anche nel coniglio una forma di malattia localizzata e tendente verso la guarigione, furono, di più, fatti in condizioni che si allontanavano di molto dalle ordinarie: sempre cioè, senza eccezione, s'infettarono gli animali facendoli respirare in un ambiente ove per mezzo di un polverizzatore penetrava la nebbia di un liquido che trascinava con sè od un prodotto tubercolare (Tappeiner, Schweninger, Schottelius, Bertheau, Wahle, Weichselbaum, Wargunin, noi) o le stesse culture purissime di bacilli specifici (Koch).

Senonchè, una volta così dimostrato essere primitivamente possibile una diretta infezione tubercolare nelle vie respiratorie, appariva già come il più probabile che, nelle condizioni ordinarie, vi sia trasportata colla polvere dei prodotti tubercolari che ne contengono i germi. Questa ipotesi in favore della quale militano dei fatti indiretti, per es., il lungo persistere della virulenza degli sputi dei tisici dopo il loro disseccamento, era stata già da noi convalidata anche per via di esclusione quando, nel lavoro sopraricordato, con una serie

di esperienze accettate da recenti ed accurati scrittori della tubercolosi, come, ad es., il Brehmer (1) e il Mendelsohn (2), confermate quasi contemporaneamente dal Sormani (3), e poi, dopo più di un anno, da Santi Sirena e Pernice (4), dimostrammo che non si dovea tener conto di altre già supposte maniere d'infezione, come l'alito dei tisici e i più svariati modi d'evaporazione dei prodotti tubercolosi. Mancava però una dimostrazione diretta di questo modo d'infezione per mezzo delle polveri di prodotti tubercolari. E noi, considerando esser questo un cardine fondamentale della profilassi della tubercolosi, abbiamo cercato di risolvere la questione e i dubbi tirati fuori dal Brehmer (5) e dal Santi Sirena (6), facendo respirare gli animali (conigli, cani, cavie) in un ambiente costruito così, che, senza pericolo per lo sperimentatore, vi si potessero sollevare le polveri di sputi tubercolosi riconosciuti come pienissimi di bacilli specifici anche sporigeni e poi disseccati lentamente e polverizzati (7).

L'apparecchio a ciò costruito è sostanzialmente fatto da una sezione di un cilindro del diametro di cent. 20, che in basso termina in un imbuto, in alto in una campana di vetro connessa alla parte cilindrica per mezzo di una scanalatura riempita di mercurio per avere una chiusura ermetica. Nella parte cilindrica è incavato un foro, chiuso a sua volta da sportelli mobili, col bordo interno tagliato a semiluna e rivestito di uno strato di ovatta. Per questa apertura si fa entrare la testa dell'animale che si stende e si lega sul piano del tavolo all'estremità del quale posa l'apparecchio. Tre o quattro tubi di calce calcinata sospesi alla parete interna sono destinati ad assorbire il vapor d'acqua espirato dall'animale, e che altrimenti depositandosi sulle pareti inumidirebbe e insieme

---

(1) « Die Aetiologie der chronischen Lungenschwindsucht, vom Standpunkt der klinischen Erfahrung ». Berlin, 1885.

(2) « Traumatische Phthise, nebst Bemerkungen über Inalationstubercolose ». (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, Vol. 10, Fasc. 1 e 2, Berlin, 1885.

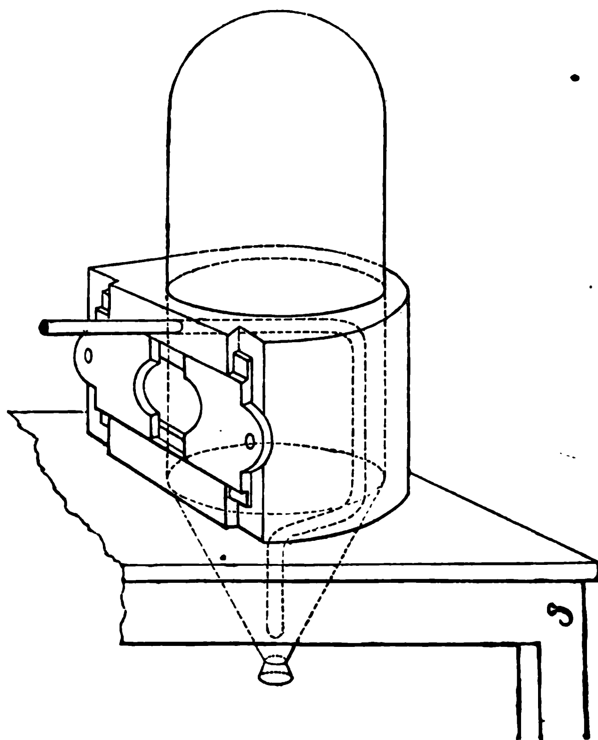
(3) *Rendiconti del R. Istituto Lombardo*, 1883.

(4) *Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. IX, N. 5, 1885.

(5, 6) L. c.

(7) *Gazzetta degli Ospitali*, 1884, N. 65. — *Gazzetta medica di Roma*, 1885, N. 4.

rapprenderebbe gli sputi che, per mezzo di un tubo di vetro ripiegato che finisce all'apice dell'imbuto, ogni volta vi ricadono, vengono risollevati dalla corrente d'aria sospintavi da un soffietto che, mediante un tubo di gomma, può agire anche a distanza. Gli esperimenti devon esser fatti all'aria libera, meglio sopra il tetto del laboratorio, e alla fine di ogni inalazione, prima di ricavar fuori l'animale, bisogna aspettare che la polvere degli sputi precipiti al fondo dell'apparecchio e che l'animale, agitandosi, abbia scossa anche quella che può essersi soffermata fra i peli del muso.



In questo e in altro simile ma meno perfezionato apparecchio, 5 conigli, 1 cavia ed 1 cane furono sottoposti ripetute volte (da 5 a 10), mezz'ora per volta, alle inalazioni di polveri di sputi tubercolari di recente disseccati. Fra questi animali si riuscì soltanto in un coniglio a riprodurre la tubercolosi polmonale, che, del resto, fu classicamente tale dal punto

di vista sia anatomico, sia clinico, ed acquista tanto più valore se si rifletta che fra i conigli, dal 1882 fino ad oggi, non abbiamo avuto alcun esempio di tubercolosi spontanea e parecchie invece di tubercolosi locale (cornea) guarita. A causa della sua importanza, specialmente anatomica, trascriviamo questo caso dal protocollo.

Dal 24 aprile all'8 maggio 1884. — Otto inalazioni 1/2 ora per volta; durante le inalazioni qualche colpo di tosse, poi dimagramento progressivo e tosse persistente.

29 *maggio*. — Trovato morto. — Autopsia. — Diagnosi anatomica: bronco-polmonite tubercolare, pleurite, pericardite. — Esame microscopico: Eseguendo dei tagli perpendicolarmente alla superficie pleurale, attraverso un nodolo nel lobo inferiore del polmone destro si nota un essudato composto di piccoli elementi cellulari in mezzo ad una sostanza finamente granulosa aderente alla superficie pleurale. Gli spazi linfatici sottopleurali enormemente dilatati; alcuni ripieni di una sostanza ialina che, colla colorazione di Ehrlich, resta colorata dal violetto di genziana, altri sono riempiti da una giovane sostanza cellulare. Le parti centrali del nodulo sono tutte, più o meno, colte da necrosi caseosa che si estende maggiormente verso la parte pleurale. Nelle parti necrotizzate si distingue ancora la forma degli alveoli polmonari pel fatto che la necrosi del contenuto degli alveoli è più avanzata, mentre molti nuclei degli elementi infiltranti i setti interalveolari restano ancora colorati dalle comuni materie coloranti. Ogni focolaio caseoso è circondato irregolarmente da una giovane eruzione tubercolare che si estende specialmente verso la parte centrale del parenchima polmonare. I giovani tubercoli in alcuni punti occupano la cavità di un alveolo, ma la maggior parte si sono sviluppati seguendo le vie linfatiche. In corrispondenza dei punti più gravemente colpiti da necrosi caseosa si rinvengono numerosi gruppi di bacilli della tubercolosi, ciascun accumulo dei quali corrisponde ai singoli alveoli ancora riconoscibili per la particolare disposizione in mezzo al grave processo di necrosi che ha invasa la maggior parte degli elementi. Nelle giovani granulazioni tubercolari i bacilli si trovano raramente isolati dentro il protoplasma di cellule epitelioidi e di cellule polinucleate. Al contrario, nell'essudato pleurale e pericardico non si sono rinvenuti bacilli specifici.

Adunque gli animali, nelle precedenti esperienze, sottoposti

all'inalazione delle polveri degli sputi dei tisici, rimasero immuni della tubercolosi in proporzione di 7 su 1 che ne restò colpito; e siccome fra questi animali vi era un sol cane, così bisogna indurne che alla trasmissione della tubercolosi per mezzo delle polveri di sputi disseccati, anche i conigli oppongono una grande resistenza. Il che avrà un'importanza anche maggiore se si consideri che gli esperimenti furono fatti e ripetuti ogni volta con grandi quantità di sputi disseccati da pochi giorni. È perciò consolante il vedere come gli stessi animali che si sanno i meglio predisposti alla infezione tubercolare trasmessa per altre vie, lungo l'albero respiratorio abbiano tanta forza di resistenza, tanta efficacia di distruzione dei germi tubercolari pur trasportativi in grosso numero col polviscolo dell'aria respirata. La cifra così notevole d'insuccessi in primo luogo spiega il risultato negativo ottenuto dalle stesse inalazioni di sputi secchi da Santi Sirena e Pernice, i quali però, non avendo a questo modo esperimentato che in sole 4 cavie e con apparecchio assai imperfetto, generalizzando troppo, troppo presto conclusero che « gli animali posti a respirare in un ambiente carico di « sputi tubercolari secchi non pigliano la tubercolosi ». In secondo luogo, concorre a togliere importanza al tentativo fatto da Schottelius per trovare nella grossa anatomia i fondamenti della predisposizione che hanno i polmoni più che altri organi per la tubercolosi (1). Cioè nel cane i bronchioli prima di terminare nelle vescicole polmonari si vanno poco a poco affilando per lungo tratto, terminando con un sottile imbuto che, prima di allargarsi nelle vescichette, è provvisto anche di un robusto cingolo di fibre muscolari. All'inverso, nel coniglio si mantengono relativamente ampi fino a dove terminano nelle vescichette. La disposizione dei bronchi dell'uomo sta di mezzo fra quella del cane e quella del coniglio. Da queste condizioni anatomiche dipenderebbe, secondo lo stesso autore, la varia predisposizione di questi animali alla

(1) *Virchow's Archiv*, 1883.

tubercolosi, massima cioè nel coniglio, minima nel cane, intermedia nell'uomo. Però, a meglio spiegare la resistenza offerta anche dal coniglio, ad onta dell'ampiezza dei suoi bronchi terminali, all'introduzione della tubercolosi per le vie respiratorie, devono evidentemente essere invocati altri fattori.

Quali sono essi? E, una volta conosciuti, sarebbe possibile correggerli? La risposta che verrà data a così fatti quesiti sarà la *pietra fondamentale d'una razionale profilassi*, la quale, non avendo potere d'impedire che prodotti tubercolari si dissecchino all'aria ed entrino col polviscolo atmosferico nei polmoni, dovrà trovare i mezzi di conoscere le cause ultime della predisposizione e cercare, se sarà possibile, di modificarle.

Tentare di conoscere quali queste condizioni di resistenza o di debolezza organica sieno, fu incominciato a provare colle esperienze che seguono, nelle quali si cercò di predisporre alla tubercolosi gli organi respiratori di vari animali sottoponendoli, prima che alle inalazioni della polvere di sputi dei tisici, alle

A) *Inalazioni di cloro.* — Queste furono senza effetto nei 4 conigli nei quali furono esperimentate; ciò concorda col fatto che, secondo Hirt (1), gli operai che lavorano in fabbriche dove si sviluppi cloro ammalano con istraordinaria frequenza di malattie acute, e relativamente molto di rado di malattie croniche (tubercolosi, ecc.) degli organi della respirazione. Così è a far voti sia stato pur senz'effetto il cloro in tutti gl'inconsulti suffumigi delle persone, nei primi tempi (1884-85) dell'attuale pandemia colerica dalla nostra autorità superiore consigliati, contrariamente ad ogni razionale indizione e un anno dopo che le notissime esperienze di Fischer e Proskauer (2) aveano dimostrate vane tutte le speranze che se ne aveano come di un'efficace pratica di disinfezione;

---

(1) « Gewerbekrankeiten ». *Handbuch der Hygiene, etc.*, von Pettenkofer und Ziemssen ». Leipzig, 1882.

(2) *Mittheilungen aus dem K. Gesundheitsamte*, Vol. II.

B) *Iniezioni intratracheali di soluzione di ammoniaca.* — Anche queste furono senz'effetto in 1 coniglio e in 1 cane; è però da considerare che forse in questi due casi gli animali morirono troppo presto (dopo 10-14 giorni) per poter far riconoscere la natura tubercolare delle lesioni consecutive;

C) *Raschiatura della trachea.* — Fu fatta in 2 conigli e in 1 cane; si sviluppò la tubercolosi soltanto nel cane, che, ucciso 52 giorni dopo terminate le inalazioni di sputi, mostrò la più tipica tubercolosi migliarica dei polmoni e delle ghiandole peribronchiali, con necrosi caseosa incipiente nel centro delle granulazioni più grandi, dove si rinvennero costantemente i bacilli del Koch, mentre solo raramente fu dato trovarne nei noduli giovani e dentro il protoplasma delle cellule giganti; neanche in questo caso positivo nel luogo della raschiatura si trovò processo tubercolare di sorta;

D) *Taglio unilaterale del ricorrente laringeo.* — Vi furono assoggettati 2 cani e 1 coniglio; la tubercolosi si sviluppò nel coniglio che, dopo un sensibile dimagramento, morì circa 3 mesi dopo, e all'autopsia dimostrò una broncopolmonite tubercolare disseminata e un'ulcera laringea, della quale però non fu potuta dimostrare la natura tubercolare coll'esame microscopico e micologico;

E) *Inalazione di anidride solforosa.* — Questa diede i più positivi risultati, in quanto che, fatta in 2 conigli e 2 cani, fu seguìta da tubercolosi polmonare in ragione di 1 per 2 volte, cioè rispettivamente in 1 coniglio e in 1 cane: il coniglio morì dopo circa un mese, in seguito a progressivo dimagramento, tosse e affanno, e all'autopsia mostrò peribronchite tubercolare e scrofolosi delle ghiandole peribronchiali; il cane fu ucciso dopo un dimagramento progressivo circa un mese dopo terminate le inalazioni di sputi, e il reperto necroscopico dimostrò una broncopolmonite tubercolare disseminata.

Da queste esperienze risultano il pericolo delle inspirazioni di questo gaz così abbondantemente e con troppa fiducia adoperato per suffumigazioni e disinfezioni, e la conferma di quel

che l'Hirt (1) aveva già osservato, che cioè gli operai soggetti alle ripetute ispirazioni di anidride solforosa sono specialissimamente colpiti dalla tubercolosi polmonare.

Quanto agli altri sperimenti che riuscirono in senso negativo, essi confermano sempre più la resistenza che oppongono alla invasione dei germi tubercolari gli organi respiratori dei vari animali e degli stessi conigli.

Rimane però sempre da studiare la ragione ultima di così grande resistenza, d'allargare il campo dei fattori predisponenti (per es., inalazioni di polveri, traumi sul petto, ecc.); d'indagare la loro maniera d'agire; perchè, per es., il cloro e l'anidride solforosa si comportino l'una dall'altra così diversamente, che cosa nei casi negativi succede dei germi introdotti colle polveri di sputi tubercolari, come vengono distrutti, se, ad es., per qualche provvida digestione fagocitica nel corpo di cellule bianche o che tappezzano le pareti alveolari.

Gli esperimenti positivi poi dimostrano l'identità clinica e anatomica della tubercolosi così ottenuta colla vera tubercolosi polmonare dell'uomo; si ebbe difatto, così nei conigli come nei cani, dimagramento, tosse, affanno e talora anche morte per tisi. A sua volta l'esame microscopico dimostrò la caratteristica struttura del tubercolo, e l'esame micologico ne accertò la vera natura specifica. E questo ha un interesse anche maggiore quando si consideri che pur nella 2ª Conferenza tenuta a Berlino sul colèra (2) ebbe a dichiarare lo stesso Koch, che finora negli animali una vera tisi polmonare come quella dell'uomo non si era ottenuta. I nostri esperimenti invece sono riusciti a ciò, e quindi viemmeglio dimostrano come l'ordinaria maniera colla quale si insinuano dentro ai nostri polmoni i germi della tubercolosi è appunto quella delle polveri dei prodotti tubercolari.

(1) L. c.
(2) « Conferenz zür Erörterung der Cholerafrage ». Berlin, 1885.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 11.

Laboratorio di Patologia Generale della R. Univ. di Bologna.

SULLA

DEGENERAZIONE E NEOFORMAZIONE

DELLE

FIBRE NERVOSE MIDOLLARI PERIFERICHE

RICERCHE SPERIMENTALI

DI

Giuseppina CATTANI

Dott. in Medicina e Chirurgia.

(Tav. IV e V)

Nella presente Memoria esporrò dapprima i risultati di alcune ricerche da me eseguite al fine di stabilire quali siano le trasformazioni ultime a cui può giungere il tessuto nervoso periferico durevolmente sottratto all'influenza dei centri nervosi, poi descriverò brevemente vari fatti relativi al processo di neoformazione delle fibre nervose midollari, dei quali nel corso delle suddette indagini ho avuto occasione di fare, con relativa facilità, uno studio minuto e preciso.

Stimando superfluo di passare in rivista tutte le ricerche finora eseguite intorno alla degenerazione e neoformazione delle fibre nervose (ciò che trovasi in ognuna delle Memorie più di recente pubblicate su questo argomento), mi limiterò a citare le varie opinioni a tale riguardo professate dai diversi autori allorchè, nell'esporre le mie osservazioni, mi ac-

cada di confermarle o di contraddirle, e. riferirò per esteso solo quelle indagini che hanno stretta attinenza col fine del presente lavoro.

Di queste le prime e più numerose appartengono al Vulpian ed al Philippeaux (1) e consistono in nevrectomie ed innesti eseguiti in cani, porcellini d'India, polli; gl'innesti nel tessuto connettivo sottocutaneo, le nevrectomie (per le quali si sono adoperati solo animali giovanissimi) ora su nervi misti, ora su nervi motori, ora su nervi sensitivi, sempre in modo da porre fra i due monconi nervosi una considerevole distanza, anzi alcune volte estirpando tutto il segmento centrale sino alle radici spinali.

Da questa duplice serie di esperimenti il Vulpian ed il Philippeaux si sono creduti autorizzati ad ammettere la possibilità di una rigenerazione autogena dei nervi, e ciò per aver trovato, molto tempo dopo l'operazione, un numero ora maggiore, ora minore, di fibre nervose midollari sottili sia nei segmenti periferici dei nervi recisi ancora disgiunti dai relativi segmenti centrali, sia nei nervi trapiantati (in questi però due sole volte).

Dopo le ricerche del Vulpian e del Philippeaux seguono quelle del Ranvier (2) sopra vari innesti fatti nel tessuto connettivo sottocutaneo di conigli e sopra un caso di nevrectomia (pure in coniglio) senza apparente riunione fra i due monconi, e con un buon numero di fibre nervose midollari nel segmento periferico.

Dalle sue ricerche il Ranvier conclude, contrariamente al Vulpian ed al Philippeaux, che le fibre nervose restando disgiunte dai loro centri non possono mai presentare fatti di rigenerazione, e ciò perchè gli è stato possibile dimostrare, tanto per la nevrectomia quanto pel solo caso di innesto nel quale ha trovato fibre midollari nel nervo trapiantato da un certo tempo, che le fibre midollari esistenti

(1) Vulpian et Philippeaux, *Compt. rendus de l'Ac. des sciences*, Tom. XL, 1859.

(2) Ranvier, « Histologie du système nerveux ». Paris, 1878.

nel nervo apparentemente separato dai centri nervosi, in realtà erano fibre neoformate: per il nervo trapiantato provenienti da qualche sottile filamento nervoso del connettivo in mezzo al quale era stato fatto l'innesto, e per il nervo reciso derivanti dal moncone centrale e contenute in una sottilissima lamina di connettivo stesa fra i due monconi e potuta dimostrare solo dopo l'annerimento in essa prodotto coll'acido osmico.

Anche il Tizzoni (1), in molti innesti eseguiti, non ha trovato altro che fatti di degenerazione.

Nelle mie ricerche io ho lasciato da parte gl'innesti e ho eseguito solo delle nevrectomie.

Per queste ho scelto sempre, per ragioni facili a comprendersi, degli animali giovanissimi (conigli), ai quali, per poterli facilmente conservare in vita lungo tempo dopo l'operazione, ho tagliato non già tutto il tronco ischiatico, ma soltanto una delle sue branche.

Per ostacolare la riunione fra i due monconi ho tenuto due vie: l'una è stata di asportare un pezzo di nervo tanto lungo quanto più mi era possibile; l'altro di rovesciare in alto il moncone centrale e cucirlo fra i labbri della ferita cutanea.

Gli animali operati nell'uno o nell'altro modo sono stati in numero di 6; l'uno è morto, indipendentemente dall'operazione, 3 mesi dopo di questa, gli altri sono stati uccisi a 7, 9, 10, 18, 20 mesi dopo la nevrectomia.

Per studiare i nervi recisi e il connettivo circostante ai loro monconi, li ho fissati con acido osmico e colorati con picrocarminio, poi ne ho fatto delle dilacerazioni (chiuse in glicerina) e delle sottili sezioni longitudinali e trasverse (chiuse in balsamo).

Al momento della loro uccisione tutti gli animali che avevano subita la nevrectomia presentavano l'arto operato atro-

---

(1) Tizzoni, « Sulla patologia del tessuto nervoso ». *Arch. per le Scienze Mediche*, Vol. III, Fasc. I, 1878.

fico paralitico, e con un'ulcerazione più o meno estesa in corrispondenza del punto nel quale esso arto strusciava sul terreno.

All'esame diretto dei nervi recisi vedevasi in ogni caso il moncone centrale molto discosto da quello periferico, senza che fosse possibile rinvenire o un cordone o una lamina connettiva che li unisse l'uno all'altro, ed il segmento periferico più sottile di quello omonimo normale, più trasparente e con aspetto quasi mucoso.

Dei monconi centrali cuciti alla ferita cutanea, l'uno era aderente all'angolo superiore della cicatrice, l'altro ai muscoli della regione esterna della coscia, tutti e due racchiusi in una capsula di connettivo stipato.

Dei fatti istologici che ho studiato nei nervi recisi, dapprima descriverò brevemente quelli che riguardano i monconi centrali, poi più diffusamente quelli che appartengono ai monconi e ai segmenti periferici.

Rispetto ai monconi centrali che io ho studiato quasi solo per quanto strettamente m'interessava in queste mie ricerche, dirò che in molteplici sezioni microscopiche dei due monconi centrali cuciti alla ferita cutanea ho potuto convincermi che alcuni fasci di fibre nervose neoformate arrivano a perforare la parte più interna e più serrata della capsula connettiva avvolgente il moncone centrale e decorrono nella parte sua più esterna e più lassa, la quale certo non può essere sufficiente ad arrestarli nel loro cammino verso la periferia.

Oltre a questo, noterò di aver riscontrato con una certa frequenza, specie nei monconi centrali cuciti alla ferita cutanea, l'esistenza di corpi rotondeggianti, colorati in grigio-giallastro dall'acido osmico e dal picrocarminio, forniti di parecchi nuclei, ed alcune volte evidentemente in continuazione con fibre nervose, analoghi a quelli dal Meyer (1) e dal Ranvier (2), descritti nei monconi centrali dei nervi recisi, e che

(1) Meyer « Die periferische Nervenzelle, etc. ». (*Arch.*, *Psych.*, 1876.

(2) Ranvier, l. c.

il Meyer, contrariamente al Ranvier, considera come cellule gangliari neoformate.

Riguardo a questi corpi la mia opinione è conforme a quella del Ranvier; di più, ritengo che molto probabilmente essi derivino da quegli accumuli di nuclei, protoplasma e gocciole di mielina che qua e là si formano nelle fibre nervose in degenerazione, e molti dei quali, a un certo momento del processo degenerativo, ho veduto non differire dai globi suddetti altro che per la presenza di piccolissime gocciole di mielina (Tav. IV, Fig. 2).

Rispetto ai monconi e ai segmenti periferici, in generale dirò che in essi ho trovato due ordini di fibre, cioè alcune evidentemente fornite di guaina midollare, altre invece rappresentanti i vari stadi di trasformazione delle fibre nervose staccate dai centri.

Queste ultime presentano aspetto un po' vario, secondo che è trascorso più o meno tempo dalla nevrectomia.

Così, nell'animale morto solo a 3 mesi dopo l'operazione, le fibre del moncone e del segmento periferico, nei quali mancavano affatto le fibre midollari, si presentano ancora in quello stato già descritto da quanti hanno studiata la degenerazione che segue al taglio dei nervi, cioè sono fatte dalla guaina di Schwann ripiena di protoplasma granuloso con dei nuclei e delle gocciole di mielina formanti qua e là delle dilatazioni di varia grossezza (Tav. IV, Fig. 1).

Dei nuclei, alcuni sono a contorni netti e si colorano abbastanza vivamente col picrocarminio, altri invece non si colorano più se non poco ed hanno il contorno indeciso, ovvero sono deformati, raggrinziti.

Le gocciole di mielina solo in parte assumono ancora, in seguito all'azione dell'acido osmico, un bel colore bruno; per la massima parte invece restano di un color grigio più o meno chiaro, mostrando così di aver subìte quelle trasformazioni tanto bene studiate dal Ranvier, e per le quali le gocciole di mielina finiscono collo scomparire del tutto, lasciando alcune volte un vacuolo nel posto che occupavano.

Negli altri casi più lontani dalla nevrectomia le fibre nervose presentano nel loro aspetto delle modificazioni più avanzate, cioè non contengono più altro che qualche piccolissima gocciolina grigiastra di mielina, e una gran parte dei loro nuclei si presentano in via di distruzione, cioè alcuni sono poco colorati dal picrocarminio, pieni di grosse granulazioni scure e coi contorni tanto indistinti da confondersi per gradi col protoplasma che li circonda (Tav. IV, Fig. 5 e 6); altri invece appaiono deformati, tinti dal picrocarminio in un colore rosso-scuro-livido, e spesso sono fusi insieme, formando qua e là delle dilatazioni lungo le fibre nervose (Tav. IV, Fig. 3 e 4).

Più tardi, alcune di queste fibre nervose vanno a poco a poco sempre più allontanandosi dall'aspetto delle fibre nervose normali, non solo di quelle adulte e completamente sviluppate, ma anche di quelle così dette embrionali, poichè, mentre i loro nuclei impallidiscono, si deformano, si spezzettano, il loro protoplasma va gradatamente diminuendo in quantità ed alla fine, ridotte quasi alla sola guaina di Schwann, appaiono come sottili tubi irregolarmente pieghettati nel senso della lunghezza, ad ora ad ora contorti sul loro asse, con entro pochi pallidi nuclei deformati, e qua e là dei grossi granuli scuri.

Altre fibre nervose invece, e sono le più, dopo esser giunte allo stato che ho descritto di tubi variamente grossi ripieni di protoplasma e con pochi nuclei di cui una parte in disfacimento, si modificano in modo da ricordare, almeno per alcuni caratteri, le fibre midollari normali, presentando un contorno marcato, grosso, tinto in bruno dall'acido osmico, assai rifrangente la luce, ed un contenuto simile, per l'aspetto, ad un cilindrasse, cioè omogeneo, reso grigiastro dall'acido osmico, invece che granuloso e colorato in rosa dal picrocarminio come il protoplasma (Tav. IV, Fig. 2, 3, 5, 6, 7), con qua e là qualche nucleo pallido in via di disfacimento.

L'involucro bruno che circonda queste fibre è variamente grosso non solo nelle varie fibre, ma ancora in una medesima

fibra (e ciò senza rapporto colla diversa grossezza dei tubi nervosi), ed è interrotto più volte di seguito lungo una medesima fibra, ma a distanze molto irregolari e per tratti di varia lunghezza, per modo che le sue interruzioni non hanno, nè per la forma, nè per la distribuzione, il carattere delle interruzioni proprie della guaina midollare nelle fibre nervose normali, per quanto possano forse averne il medesimo significato funzionale.

L'esistenza tanto di un contorno grosso, scuro, e molto rifrangente la luce, quanto di una sostanza centrale simile per alcuni caratteri ad un cilindrasse, come pure il fatto del trovarsi dentro questa sostanza un certo numero di nuclei (in via di disfacimento ma ancora assai bene riconoscibili), oltre che nei preparati per dilacerazione, rilevasi benissimo anche nelle sezioni trasverse, nelle quali le fibre nervose in discorso si mostrano come dischi di varia grandezza, col contorno regolare, grosso, colorato in grigio-bruno dall'acido osmico e molto rifrangente la luce, aventi nell'interno ora un nucleo, ora una sostanza grigio-chiara quasi omogenea (Tav. IV, Fig. 9, 10).

Rispetto al modo come avvenga che le fibre nervose, da tubi di protoplasma con nuclei si trasformino in fibre aventi l'aspetto particolare che ho sopra descritto, ho potuto vedere soltanto che tale mutazione si fa gradatamente e incomincia qua e là in brevi tratti di fibre nervose, che nel restante loro decorso si mostrano ancora semplicemente come tubi di protoplasma con nuclei.

Pertanto, da tutto ciò che ho detto finora, risulta che le fibre nervose del segmento periferico di un nervo tagliato, pur non ristabilendosi la continuità di questo nervo, possono, dopo aver subìto un lungo processo di degenerazione, assumere alcuni dei caratteri propri delle fibre midollari normali, presentandosi fornite di un rivestimento grasso isolante, ed avendo nel loro interno una sostanza simile nell'aspetto ad un cilindrasse, peraltro mostrando sempre chiari segni della loro inferiorità sia per l'esistenza di nuclei entro questa sostanza

(fatto, del resto, che si verifica anche nei primi momenti della neoformazione delle fibre nervose, come dirò più sotto), sia per la mancanza di veri strozzamenti del Ranvier, di vere e proprie incisure dello Schmidt.

Se e quanto abbia potuto influire su questa speciale rigenerazione la presenza di fibrilline neoformate dal moncone centrale pervenute sino nel moncone periferico, questo io non saprei ben dire, come non saprei dire se tale forma di rigenerazione incompleta avvicini queste fibre nervose a quelle di qualche animale inferiore. Certo, i rapporti fra le vecchie fibre e le fibre neoformate non erano, nel segmento periferico, altro che di contiguità, come il numero delle fibre rigenerate non era mai proporzionale a quello delle fibre neoformate.

Comunque, la conclusione che scaturisce da queste mie ricerche, è diversa così da quella del Vulpian e del Philippeaux, come da quella del Ranvier. Infatti, mentre questi nega assolutamente che le fibre nervose possano rigenerarsi indipendentemente dai loro centri, ed invece il Vulpian e il Philippeaux ammettono che tale rigenerazione possa arrivare sino al punto da dare delle fibre nervose non dissimili dalle ordinarie fibre midollari altro che per essere più sottili ed un po' varicose, io, pur ammettendo la possibilità di una rigenerazione autogena delle fibre nervose, sono costretta di restringere tale possibilità entro certi limiti, aggiungendo che le fibre del segmento periferico rimasto separato da quello centrale, non raggiungono mai la struttura perfetta delle fibre midollari normali, anzi ne restano sempre diverse per alcuni importanti caratteri che dànno loro una impronta manifesta d'inferiorità.

Ad ogni modo, da queste mie ricerche resta dimostrato un fatto di molto interesse per la patologia generale, cioè che nel tessuto nervoso periferico, al contrario di quanto succede nel tessuto muscolare, non si ha di necessità una vera metaplasia, nemmeno quando esso resti durevolmente disgiunto dai centri; anzi, che i suoi elementi specifici possono anche in tali condizioni presentare un aspetto abbastanza caratte-

ristico da ricordare non solo le fibre nervose embrionali, ma altresì, sebbene in modo assai rudimentario, le varie parti di una fibra nervosa adulta.

Rispetto poi a quelle fibre nervose midollari che in maggior o in minor quantità, secondo i casi, sempre (fuori che nell'animale morto solo 3 mesi dopo la nevrectomia) ho trovato nel moncone e nel segmento periferico dei nervi recisi, il mio parere è che indubbiamente esse provengano dal di fuori e ci rappresentino delle fibre nervose neoformate derivanti dal moncone centrale, o del nervo reciso, o di qualche altro filamento nervoso tagliato per caso nell'eseguire l'operazione.

A fare tale giudizio sono stata indotta sia dall'aver veduto dei fasci di fibre midollari dal connettivo circostante insinuarsi entro i monconi periferici, sia dall'aver costantemente riscontrato che nei segmenti periferici il numero e la grossezza delle fibre nervose midollari va gradatamente decrescendo dal moncone in giù, in modo che nelle parti più periferiche le fibre midollari mancano del tutto.

Trattasi evidentemente di una neoformazione nervosa che a poco a poco invade il segmento periferico e della quale trovansi tutte le varie fasi, dalle più avanzate a quelle che ci rappresentano la forma primitiva e più semplice delle fibre nervose.

Rispetto a queste fasi iniziali della neoformazione nervosa, sinceramente dichiaro che non mi è riuscito di rinvenirle altro che con molta pazienza e molta attenzione, nonostante le condizioni favorevolissime dei miei esperimenti nei quali tale neoformazione era assai meno tumultuosa di quello che non sia nelle ordinarie nevrectomie.

Tuttavia, per quanto ho potuto osservare più volte, sono indotta a ritenere che, come ha già descritto il Tizzoni (1), la prima fase della formazione delle fibre nervose sia rappresentata da sottili cordoni di protoplasma finissimamente gra-

(1) Tizzoni, l. c.

nuloso, con dei nuclei simili per l'aspetto ai nuclei propri delle fibre nervose midollari (Tav. IV, Fig. 11; Tav. V, Figura 4, *a*).

È in questi cordoni (che hanno la particolarità molto interessante di dividersi e suddividersi più volte di seguito a varie altezze) che apparisce secondariamente il cilindrasse per una modificazione nelle parti assili di essi cordoni (Tavola IV, Fig. 16, *a*, *b*; Fig. 17, *b*).

Rispetto a questo punto, credo di dovermi fermare a discorrere un po' a lungo dei fatti dai quali sono indotta a ritenere che il cilindrasse delle fibre nervose neoformate, oltrechè derivare da un prolungamento dei cilindrassi delle fibre nervose del moncone centrale, possa originarsi in sito nei cordoni protoplasmatici.

Il fatto che ha più valore dimostrativo a questo riguardo, è che il cilindrasse, nei primi momenti nei quali apparisce nelle fibre nervose in neoformazione, invece di essere continuo, è interrotto e consta di tanti pezzi staccati, ora più ora meno lunghi (i quali pare che ordinariamente prendano punto di partenza dai nuclei delle fibre embrionali), ed ora più ora meno lontani gli uni dagli altri, sempre però abbastanza per escludere assolutamente che le interruzioni del cilindrasse possano riportarsi a rotture verificatesi in questo, piuttosto che al suo modo di formazione.

Oltre a questo fatto, merita di essere notato che il cilindrasse in via di sviluppo, invece di essere uniformemente grosso come quello delle fibre nervose adulte, è di grossezza molto varia in una stessa fibra, anzi in uno stesso pezzo di cilindrasse, ed alcune volte tanto sottile da esser rilevabile solo con fortissimi ingrandimenti (Tav. V, Fig. 1, 2, 4), e lascia vedere lungo il suo corso, tanto nelle parti sottili quanto nelle grosse, delle varicosità ora più ora meno numerose, di cui quelle che si rinvengono nelle parti più sottili sono di solito piuttosto piccole, rotondeggianti, hanno lo stesso colore grigiastro e la stessa rifrangenza del cilindrasse, al quale dànno tutto l'aspetto delle fibre nervose terminali, come, ad

esempio, quelle della cornea (Tav. V, Fig. 7); quelle invece che si rinvengono là dove il cilindrasse è più grosso, sono assai più grandi di quelle ora descritte, di forma ordinariamente allungata, hanno un colore bruno-rosa e spesso contengono dei granuli grossi, scuri e molto rifrangenti la luce (Tav. V, Fig. 1, *c*, *d;* Fig. 2, *d*), e rappresentano le ultime traccie di un fatto interessante, cioè la distruzione lungo il cilindrasse di un certo numero dei nuclei che con esso sono in rapporto. Distruzione che si presenta sotto i due stessi diversi aspetti che ho descritto parlando della incompleta rigenerazione che può aversi nelle fibre nervose durevolmente separate dai centri, e che ricorda quanto accade nelle fibre muscolari striate, nello sviluppo delle quali si distruggono, entro la sostanza contrattile, la massima parte dei nuclei delle fibre muscolari embrionali.

Così presentasi il cilindrasse delle fibre nervose neoformate nei primi tempi del suo sviluppo; a poco a poco per altro si fa continuo e uniformemente grosso, mentre va lentamente atrofizzandosi il protoplasma che trovasi ancora alla periferia dei tubi nervosi embrionali, e così le fibre nervose in formazione si riducono, per tratti più o meno lunghi, allo stato di cilindrassi apparentemente nudi, solo aventi qua e là, alla loro superficie, un nucleo ben colorito, circondato da poco protoplasma (Tav. V, Fig. 3). Questi cilindrassi neoformati si distinguono nettamente dalle fibre protoplasmatiche perchè hanno un colorito più grigiastro ed un aspetto più omogeneo e più risplendente. Essi alle volte sono visibili per lunghi tratti del loro decorso, e allora lasciano facilmente scorgere delle divisioni e suddivisioni dicotomiche corrispondenti a quelle dei cordoni protoplasmatici primitivi (Tav. V, Fig. 3, *c*), a livello delle quali spesso trovansi le traccie di un nucleo atrofizzato (Tav. IV, Fig. 15, *c*).

La guaina midollare apparisce nelle fibre nervose più tardi che il cilindrasse; anche essa comincia a pezzi staccati, ed il suo primo inizio consiste in una semplice inverniciatura di mielina che dà al cilindrasse un colorito molto scuro ed

una considerevole rifrangenza (Tav. IV, Fig. 4, *d*; Tav. V, Fig. 5, *c*).

Che tale aspetto del cilindrasse derivi non già da un mutamento avvenuto nella sua propria struttura, ma sibbene dalla deposizione alla sua superficie di una sostanza avente i caratteri suddescritti di essere rifrangente e di assumere, coll'acido osmico, un colorito bruno, è provato da ciò che, dove il cilindrasse resta allo scoperto per le interruzioni, siano naturali, siano artificiali, del rivestimento mielinico, esso ci apparisce di color più chiaro, più sottile e meno rifrangente che nelle altre parti (Tav. V, Fig. 7, *c*). Questo primo inizio della guaina midollare ha il suo punto di partenza, fatto già notato dal Vanlair, in corrispondenza dei nuclei della fibra nervosa, dai quali il rivestimento di mielina va di continuo crescendo tanto in lunghezza quanto in grossezza (Tav. V, Fig. 5), in modo da far apparire il cilindrasse sempre più scuro e sempre più rifrangente.

Alcune volte, solo da uno dei poli del nucleo comincia il cilindrasse a mostrarsi grigio-scuro e molto rifrangente, mentre dall'altro polo può essere ancora sottilissimo, e, almeno apparentemente, sfornito di un involucro di mielina (Tav. V, Fig. 4, *d*, *c*).

Altre volte invece, anzi il più spesso, la formazione della guaina midollare cammina di pari passo da tutti e due i poli del nucleo, dando luogo come a due baffi scuri, più o meno lunghi, cogli estremi arrotondati (Tav. V, Fig. 5).

In ogni caso, l'accrescimento della guaina midollare continua a farsi contemporaneamente tanto nel senso della larghezza quanto in quello della lunghezza, fino a che ingrossandosi ed avvicinandosi fra di loro i singoli pezzi di cui essa consta, viene a costituirsi attorno ai cilindrassi neoformati un doppio contorno dato da un rivestimento di guaina midollare la quale, per un certo tempo almeno, rimane piuttosto sottile e con incisure disposte in modo alquanto irregolare. Anzi, rispetto alla irregolarità della guaina midollare delle fibre neoformate, è da notare altresì che alcune di queste,

anche quando abbiano già raggiunto un completo sviluppo, presentano degli strozzamenti anulari nei quali il cilindrasse è privo di guaina midollare per un tratto abbastanza lungo (Tav. V, Fig. 15); altre sono fornite di guaina midollare solo qua e là, per uno o per due segmenti interanulari di seguito, e nel resto hanno il cilindrasse o affatto sprovvisto di guaina midollare, o appena rivestito di un sottilissimo involucro di mielina (Tav. V, Fig. 8), o anche, più rado però, coll'aspetto rappresentato dalla Fig. 7, della Tav. V.

Questo rispetto allo sviluppo delle parti essenziali delle fibre nervose; rispetto ai componenti accessori dirò soltanto che, attorno a parecchie fibre nervose neoformate, ho rinvenuto una specie di guaina più o meno grossa, diafana, incolora, provvista di qualche raro nucleo alla sua superficie esterna, ora omogenea, ora sottilissimamente fibrillare (Tav. V, Figura 2, *g*; Fig. 4, *f*; Fig. 9, *c*), corrispondente cioè a quella guaina che il Vanlair descrive, attorno alle fibre in formazione, sotto il nome di *guaina vitrea*, e che egli considera come una produzione di sostanza connettiva a spese della quale si formi, da una parte, la guaina di Schwann, dall'altra, quella specie di guaina fibrillare che in modo più o meno appariscente circonda le fibre nervose anche in condizioni normali (guaiua peritubulare).

Rispetto a questa guaina mi accordo col Vanlair nella interpretazione che egli ne dà; di più ritengo che, per una modificazione della sua superficie esterna, essa possa dar luogo anche alla formazione della guaina di Henle delle fibre nervose neoformate, ciò che il Vanlair esclude (Tav. V, Fig. 9, *f*).

Compiutisi i fatti che ho sopra descritto, le fibre midollari dei segmenti periferici si mostrano coi caratteri noti delle fibre di recente formazione, cioè sono ordinariamente assai sottili, coi nuclei propri piuttosto grossi, coi segmenti interanulari brevi (Tav. V, Fig. 10, 11, 12, 14, 16, 17), e di più presentano, come è stato già descritto dal Ranvier, delle numerose successive divisioni e suddivisioni.

Queste divisioni, che io ho potuto studiare su larga scala, sono dicotomiche, si fanno sempre a livello di uno strozzamento anulare, e si ripetono a varie altezze lungo una stessa fibra e lungo le fibre che nascono dalle sue biforcazioni.

A tale riguardo, credo meriti di essere riferito che anche nelle grosse fibre midollari normali dell'ischiatico di coniglio si possono riscontrare delle divisioni dicotomiche analoghe a quelle delle fibre nervose neoformate (Tav. V, Fig. 13). Questo ultimo fatto, però, deve essere estremamente raro, poichè io non l'ho incontrato che tre volte, ed il Ranvier, così abile osservatore, lo ha invano ricercato nell'ischiatico di diversi mammiferi.

Le fibre midollari neoformate verso la loro terminazione si convertono in fibre sempre meno perfette, ancora sprovviste della guaina midollare, fatte dal solo cilindrasse con qua e là qualche nucleo, o anche da un sottile cordoncino protoplasmatico, con uno o con più nuclei, secondo la sua lunghezza (Tav. V, Fig. 17, *c;* Fig. 6, 8, *b;* Fig. 16, *c*, *d*). Col che si viene a confermare, seguendo una sola fibra, quei fatti relativi allo sviluppo delle fibre nervose che sono stati descritti disopra, deducendoli dallo studio di molte fibre nervose in varie fasi di sviluppo, e che si possono riassumere come segue:

La neoformazione delle fibre nervose midollari comincia da sottili cordoni protoplasmatici nucleati i quali ordinariamente si dividono e suddividono più volte di seguito lungo il loro cammino verso la periferia.

In questi cordoni protoplasmatici, secondariamente, apparisce qua e là, a pezzi staccati, il cilindrasse.

Più tardi, il cilindrasse neoformato si fa continuo e uniformemente grosso, e nello stesso tempo si atrofizza il protoplasma e si distruggono molti dei nuclei dei cordoni protoplasmatici primitivi.

La guaina midollare comincia a pezzi staccati che hanno il loro punto di partenza proprio attorno ai nuclei dei futuri

segmenti interanulari. Il suo primo inizio consiste in una sottile inverniciatura di mielina che dà al cilindrasse un colorito grigio-scuro ed una certa rifrangenza. A poco a poco la deposizione della mielina si fa più marcata tanto nel senso della grossezza quanto in quello della lunghezza, e si costituisce così un rivestimento midollare che differisce, almeno per un certo tempo, da quello delle fibre normali, sia per la sua sottigliezza, sia per la irregolarità delle incisure di Schmidt, sia per l'esistenza di alcuni strozzamenti anulari nei quali il cilindrasse resta privo di guaina midollare per un tratto piuttosto lungo.

Le fibre midollari neoformate presentano, con una grande costanza, delle numerose successive divisioni e suddivisioni dicotomiche, e verso la loro estremità periferica sono seguite da fibre in istato sempre meno avanzato di sviluppo.

Spiegazione delle Figure.

Tutte queste figure rappresentano dei nervi trattati con acido osmico e picrocarminio e dilacerati in glicerina; solo le Fig. 8, 9 e 10 dimostrano delle sezioni trasverse montate in balsamo, fatte da nervi trattati come è detto sopra.

TAVOLA IV.

FIG. 1. — Nervo da tre mesi staccato dai centri nervosi:
a, fibra nervosa ripiena di una massa protoplasmatica. — *b*, nuclei della fibra aumentati in quantità. — *c*, resti di mielina che coll'acido osmico si colorano ancora in bruno. — *d*, gocciole di mielina che coll'acido osmico si colorano in color grigiastro. — Disegnata alla C. L. coll'oc. 4, l'obb. DD di Zeiss.

FIG. 2. — Nervo da nove mesi separato dai centri:
a, parte centrale della fibra nervosa avente l'aspetto di protoplasma modificato. — *b*, contorno scuro della fibra avente l'apparenza di una sottile guaina midollare. — *c*, nuclei della parte centrale della fibra a contorni indecisi, in via di disfacimento. — *d*, corpo globoso che si trova lungo il corso della fibra ed è costituito da una sostanza simile a protoplasma, da nuclei in disfacimento e da resti di mielina. — Dis. come la Fig. 1.

FIG. 3. — Fibra del segmento periferico di un nervo tagliato da nove mesi:
a, fibra nervosa. — *b*, nuclei di questa ancora ben conservati. — *c*, ammasso di nuclei in disfacimento granulare. — Dis. come la Fig. 1.

FIG. 4. — Fibra nervosa del segmento periferico di un nervo tagliato da diciotto mesi.
Nuclei in disfacimento granulare entro la fibra nervosa simile alla precedente. — Dis. come la Fig. 1.

FIG. 5. — Fibra nervosa del segmento periferico di un nervo tagliato da diciotto mesi:
a, parte centrale della fibra nervosa avente l'aspetto di un cilindrasse. — *b*, contorno scuro di questa fibra simile ad una sottile guaina midollare. — *c*, nucleo in disfacimento entro la parte centrale delle fibre. — Dis. come la Fig. 1.

FIG. 6. — Mostra la rigenerazione incompleta di una fibra nervosa del segmento periferico di un nervo tagliato da nove mesi.
La parte centrale di questa fibra è paragonabile ad un cilindrasse e contiene molti nuclei in disfacimento, la parte periferica è simile ad una sottile guaina midollare. — Dis. come la Fig. 1.

FIG. 7. — Fibra nervosa incompletamente rigenerata.
Questa fibra nervosa apparisce molto sottile, colla parte centrale *a*, simile ad un cilindrasse, avente un contorno bruno e contenente un nucleo *b*, ben conservato, con intorno pochi resti di una sostanza

che conserva ancora i caratteri del protoplasma. — Dis. come la Fig. 1.

Fig. 8. — Sezione trasversa di fibre nervose da tre mesi staccate dai centri:

a, protoplasma che riempie completamente la fibra nervosa. — *b*, nuclei che si trovano in mezzo a questo protoplasma. — *c*, resti di mielina. — *d*, connettivo. — Disegnata alla camera lucida, collo oc. 3 e l'obb. F di Zeiss.

Fig. 9. — Sezione trasversa di fibre nervose del segmento periferico di un nervo tagliato da nove mesi:

a, sostanza che riempie la massima parte della fibra nervosa, più bruna e più uniforme che quella della figura precedente, in modo da assumere quasi l'aspetto di cilindrasse. — *b*, nuclei che risiedono in mezzo a questa sostanza nella parte centrale della fibra. — *c*, sottile anello bruno che le circonda a mo' di guaina midollare. — *d*, tessuto connettivo. — Dis. come la figura precedente.

Fig. 10. — Sezione trasversa di fibre nervose da venti mesi staccate dai centri:

a, fibre nervose più sottili di quelle rappresentate dalla figura precedente, con una parte centrale che si accosta maggiormente all'aspetto del cilindrasse, e con guaina periferica scura simile ad una guaina midollare. — *b*, nuclei che risiedono nelle parti centrali di queste fibre e sono in numero minore che nella figura precedente. — *c*, connettivo. — Dis. come la Fig. 8.

Fig. 11. — Rappresenta una fibra embrionale costituita da un tubo protoplasmatico e da nuclei ben conservati. — Dis. alla camera lucida coll'oc. 4 e l'obb. DD di Zeiss.

Fig. 12. — Disfacimento dei nuclei che stanno in rapporto col cilindrasse neoformato.

a, cilindrasse affatto privo di guaina midollare. — *b*, ammasso di nuclei che si trovano sul corso di questo cilindrasse e che sono in via di disfacimento granulare. — Dis. come la Fig. 11.

Fig. 13. — Fase più avanzata della distruzione dei nuclei che sono in rapporto col cilindrasse delle fibre neoformate:

a, cilindrasse ancor privo di guaina midollare. — *b*, rigonfiamento del cilindrasse che per la sua colorazione rosa ci indica che in quella parte prima esisteva un nucleo. — Dis, come la Fig. 11.

Fig. 14. — Altra fase di distruzione dei nuclei che stanno in rapporto col cilindrasse delle fibre neoformate:

a, cilindrasse ancor privo di guaina midollare. — *b*, nuclei in parte già disfatti, ed in parte ancora ben conservati. — Dis. come la Fig. 11.

Fig. 15. — Distruzione di nuclei in corrispondenza delle biforcazioni dei cilindrassi neoformati:

a, cilindrasse neoformato privo ancora di guaina midollare. — *b*, rami che derivano dalla sua divisione. — *c*, nucleo pallido a contorno indistinto che trovasi in corrispondenza della divisione e che è in via di disfacimento. — Dis. come la Fig. 11.

Fig. 16. — Prima formazione del cilindrasse nelle fibre neoformate:
a, protoplasma della fibra embrionale. — *b*, modificazione della parte assile di questo protoplasma per cui essa prende l'aspetto di un cilindrasse. — *c*, cilindrasse in fasi più avanzate di sviluppo che è diviso dal protoplasma della fibra embrionale per mezzo di un sottile spazio chiaro. — Dis. coll'oc. 4 e l'obb. F. di Zeiss.

Fig. 17. — Prime fasi di sviluppo del cilindrasse nelle fibre neoformate:
a, protoplasma della fibra embrionale; parte assile di questo protoplasma già modificatasi in forma di un sottile cordoncino che per buona parte ha l'aspetto di un cilindrasse e che è diviso dal protoplasma periferico per un sottile spazio chiaro. — *c*, cilindrasse in fasi più avanzate di sviluppo. — Dis. come la Fig. 16.

TAVOLA V.

Fig. 1. — Sviluppo del cilindrasse nelle fibre neoformate:
a, protoplasma della fibra embrionale. — *b*, cilindrasse neoformato in mezzo a questo protoplasma ed avente dei resti di nuclei nel punto *c*, dei grossi rigonfiamenti nella parte *d*, ed un aspetto a coroncina simile a quello delle fibre terminali nel punto *e*. — in *f* si ha la terminazione del pezzo di cilindrasse neoformato. — Dis. coll'oc. 3 e coll'obb. F di Zeiss.

Fig. 2. — Formazione a pezzi staccati del cilindrasse nelle fibre nervose neoformate:
a, protoplasma della fibra embrionale divenuto liscio e debolmente colorabile col picrocarminio. — *b*, cilindrasse neoformato che ha in *c* un nucleo ancora ben conservato, in *d* dei grossi rigonfiamenti; nella sua parte terminale *e* è seguito da un sottile canalino, — in *f* invece termina libero in mezzo al protoplasma. — *g*, guaina connettiva formatasi attorno alla giovane fibra nervosa. — Dis. coll'oc. 3 e l'obb. F di Zeiss.

Fig. 3. — Divisione del cilindrasse neoformato:
a, cilindrasse neoformato privo di guaina midollare e che occupa tutta la larghezza della fibra embrionale; — esso in *b* presenta due nuclei ben conservati, — in *c* tre divisioni dicotomiche, di cui alcune con rigonfiamento in corrispondenza del punto di divisione. — Dis. come la Fig. 2.

Fig. 4. — Prima formazione del cilindrasse al dintorno dei nuclei della fibra nervosa embrionale:
a, fibra embrionale. — *b*, nucleo di questa fibra ben conservato. — *c*, cilindrasse a guisa di sottile cordoncino con rigonfiamenti moniliformi, che dal nucleo della fibra si estende per piccolo tratto e poi termina insensibilmente come per sfumatura. — *d*, pezzo di cilindrasse neoformato che si trova al polo opposto del nucleo e che apparisce già molto bruno per una specie d'inverniciatura di mielina. — *e*, altro pezzo di cilindrasse molto sottile che si trova ancora distante da quello descritto in *c*. — *f*, guaina connettiva che circonda la fibra neoformata e che in vicinanza della fibra è anche

più omogenea e trasparente che più verso l'esterno. — Disegnata come la Fig. 2.

Fig. 5. — Prima formazione della guaina midollare:

a, cilindrasse neoformato. — *b*, guaina connettiva molto trasparente che circonda la fibra neoformata. — *c*, nucleo della fibra ben conservato. — *d*, resti di protoplasma della fibra che si trovano intorno al nucleo. — *e*, parte del cilindrasse che si presenta più scura in corrispondenza del nucleo accennato, e ciò per una specie d'inverniciatura di mielina. — Dis. come la Fig. 2.

Fig. 6. — Formazione a pezzi staccati della guaina midollare:

a, piccola porzione della fibra nervosa costituita di cilindrasse, guaina midollare e nuclei della fibra. — *b*, parte della fibra costituita solo da cilindrasse provvisto ancora di nucleo nel punto *c*. — *d*, altra porzione della fibra priva ancora di guaina midollare, divisa in due nel punto *e* con nucleo in corrispondenza della biforcazione. Dis. coll'oc. 4 e l'obb. DD Zeiss.

Fig. 7. — Formazione della guaina midollare:

a, fibra nervosa neoformata simile ad una sottile fibra normale. — *b*, cilindrasse rivestito da una lingua di guaina midollare che proviene da uno dei lati di quella che in modo completo circoscrive la fibra. — *c*, porzione di cilindrasse ancora sfornito di guaina midollare. — *d*, altra porzione della stessa fibra simile a quella *b*. — *e*, nucleo della fibra. — *f*, protoplasma. — Dis. coll'oc. 3 e l'obb. F Zeiss.

Fig. 8. — Formazione a pezzi staccati della guaina midollare. — La stessa fibra della Fig. 6, disegnata a più forte ingrandimento:

a, porzione di fibra nervosa costituita come una sottile fibra normale; negli estremi di questa porzione di fibra la guaina midollare si arresta in modo netto; il cilindrasse invece si continua nella porzione *b* e passa di lato al nucleo *c* ed al protoplasma *d* che lo circonda. — Dis. coll'oc. 3 e l'obb. F di Zeiss.

Fig. 9. — Formazione a pezzi staccati della guaina di Henle attorno alle fibre nervose neoformate:

a, cilindrasse neoformato. — *b*, nucleo ben conservato che è in rapporto con questo cilindrasse. — *c*, guaina connettiva omogenea che circonda la fibra neoformata. — *d*, nuclei di questa guaina vitrea. — *e*, piccolo tratto dove comparisce più scura e coll'aspetto della guaina di Henle provvista di nuclei schiacciati. — Dis. come la Fig. 8.

Fig. 10. — Divisione delle fibre nervose midollari neoformate:

a, fibra nervosa neoformata a segmenti interanulari molto brevi. — *b*, punto di biforcazione di questa fibra in corrispondenza di uno strozzamento del Ranvier. — Dis. coll'oc. 4 e l'obb. DD Zeiss.

Fig. 11. — Divisione come sopra:

a, fibra nervosa neoformata. — *b*, divisione di questa in corrispondenza di uno strozzamento del Ranvier. — *c*, rami che risultano da questa divisione e che camminano accosti fra loro. — Dis. come la Fig. 10.

FIG. 12. — Divisione multipla delle fibre nervose midollari neoformate:
a, fibra nervosa neoformata che si divide in due rami nel punto *b*; di questi rami uno si divide di nuovo nel punto *c*. — Dis. come la Fig. 10.

FIG. 13. — Divisione di una grossa fibra nervosa normale dell'ischiatico:
a, fibra del nervo ischiatico. — *b*, rami che risultano dalla sua divisione. — *c*, divisione del cilindrasse. — *d*, maniera d'attacco delle due guaine di Schwann che circondano le branche di questa fibra con quella che appartiene al tronco principale. — Dis. coll'oc. 3 e l'obb. F Zeiss.

FIG. 14. — Divisione delle fibre nervose midollari neoformate con nucleo in corrispondenza del punto di divisione:
a, fibra nervosa neoformata. — *b*, piccola porzione di questa fibra priva di guaina midollare e avente un nucleo nel mezzo del cilindrasse. — Dis. come la Fig. 13.

FIG. 15. — Interruzioni della guaina midollare nelle fibre nervose neoformate:
a, porzione di fibra circondata da guaina midollare. — *b*, porzione di questa fibra formata solo di cilindrasse avente un nucleo nel suo mezzo. — Dis. come la Fig. 13.

FIG. 16. — Modo di accrescimento delle fibre nervose neoformate:
a, fibra nervosa che in *b* si divide in due rami, dei quali uno perde presto la guaina midollare, e per piccolo tratto si continua in *c* con un cilindrasse nudo, il quale mette capo ad una fibra embrionale simile quasi ad una cellula fusata. — Dis. coll'oc. 4 e l'obbiettivo DD Zeiss.

FIG. 17. — Modo di accrescimento come sopra:
a, fibra neoformata che in *b* si divide in due rami dei quali uno perde presto la guaina midollare e si continua in *c* come cilindrasse nudo provvisto di nuclei *d*.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 12.

SULLA

PRODUZIONE E SULLA RIGENERAZIONE FISIOLOGICA

DEGLI

ELEMENTI GHIANDOLARI

STUDI

del Prof. **G. BIZZOZERO** e del Dottor **G. VASSALE**

in Torino.

(Tav. VI e 2 incisioni in legno).

I.

Le nozioni che finora si hanno intorno alla rigenerazione ed alla distruzione degli elementi delle ghiandole secernenti sono assai scarse. Mancarono, infatti, finora criteri sicuri per determinare quando un elemento si trovi in via di proliferazione, e, d'altra parte, non è sempre possibile di accertare quando un elemento cellulare si trovi in via di disfarsi. — Quanto, per ciò, dagli autori si asserisce sul rinnovamento del parenchima ghiandolare, in parte è frutto di considerazioni teoriche, in parte è desunto da fatti che, per quanto spetta all'argomento che ci occupa, hanno, confrontati fra loro, ben diverso valore. E, per vero, i principali fatti da cui si desume l'esistenza di una distruzione e di una rigenerazione attiva di elementi durante l'attività funzionale delle ghiandole sono i seguenti:

1° La presenza nel secreto normale delle ghiandole d'una

certa quantità di cellule ghiandolari o di loro avanzi. Con questo criterio si accertò che la secrezione è legata ad una distruzione cellulare tanto nelle ghiandole sebacee quanto nell'apparato muciparo dell'epitelio superficiale della mucosa gastrica;

2° L'esistenza nelle cellule ghiandolari di 2 o più nuclei, il che veniva interpretato come indizio di una moltiplicazione per scissione diretta delle cellule; moltiplicazione che, nell'organo adulto, non poteva spiegarsi che come destinata a compensare una distruzione di cellule della stessa specie. Questo criterio indusse, per es., ad ammettere una continua distruzione delle cellule di rivestimento (Belegzellen) delle ghiandole gastriche;

3° Il vario aspetto delle cellule nei successivi stadi della loro attività funzionale. Così Heidenhain (1), trovando che nelle ghiandole salivari mucipare, durante il riposo, le lunule di Giannuzzi sono poco sviluppate, mentre sono assai grosse le cellule mucipare, e che invece, dopo un forte lavoro, le cellule mucipare sono scomparse e l'alveolo contiene abbondanti le cellule piccole, protoplasmatiche, ne dedusse che, durante la secrezione, le cellule mucipare largamente si distruggono e vengono sostituite dalle cellule delle lunule moltiplicatesi, le quali poi si trasformano alla loro volta in cellule mucipare;

4° L'esistenza nel materiale di secrezione di elementi cellulari che si reputavano il prodotto di una vivace produzione cellulare nelle ghiandole funzionanti. Questa spiegazione, p. e., è stata data da Heidenhain (2) alla presenza di numerosi corpuscoli salivari nel secreto della sottomascellare funzionante sotto la stimolazione dei suoi nervi.

Se ora studiamo un po' da vicino il valore di questi criteri di dimostrazione della rigenerazione cellulare, troviamo che

---

(1) Heidenhain, « Physiologie der Absonderungsvorgänge » in dem *Hermann's Handb. der Phys.*, Vol. V, p. 65,

(2) L. c. p. 70.

non c'è che il 1° che risponda alle esigenze della critica. — Il 2° manca di valore, perchè ci sono nell'organismo parecchie specie di elementi cellulari che, anche *allo stato di riposo*, posseggono due od anche più nuclei, sicchè il trovarsi due nuclei nelle cellule ghiandolari non può permettere, da solo, d'indurre che esse si stiano moltiplicando. — Nè maggior valore ha il 3°, che si fonda unicamente sull'interpretazione ipotetica di apparenze che non sono necessariamente legate ad una proliferazione cellulare. Infatti, il variare del contenuto delle vescicole delle ghiandole salivari, meglio che colla ipotesi espressa da Heidenhain, si spiega (come vedremo più tardi), ammettendo che le rispettive cellule ghiandolari mutino notevolmente di aspetto nei diversi momenti dell'attività funzionale, e ci si presentino ora con corpo protoplasmatico, ora con corpo rigonfio di muco. — Quanto al 4°, non riusciamo a comprendere qual nesso abbia colla questione che ci occupa. Da un pezzo venne dimostrato che i corpuscoli salivari provengono dal connettivo e non hanno alcuna relazione genetica cogli epiteli ghiandolari. —

Così stando le cose, noi abbiamo creduto utile di riprendere lo studio della questione, mossi a ciò non soltanto dalla importanza di questa, ma sì ancora da ciò, che i progressi fatti in questi ultimi anni per ciò che spetta alla conoscenza della vita cellulare, ci davano speranza di poter raccogliere dalle nostre indagini maggiori frutti che non i nostri predecessori.

Se le recenti ricerche non ci hanno ancora fornito indizi sicuri per determinare quando gli elementi si trovino nello stadio di regressione, esse però ci danno modo di accertare istologicamente (massime per mezzo delle modificazioni del nucleo) quando un elemento si trovi in via di moltiplicarsi per quel processo così diffuso, che è la scissione indiretta (cariocinesi, mitosi, citodieresi).

Ora, noi, partendo dal principio che la conservazione di un organo è fondata sull'equilibrio fra la produzione e la distruzione dei suoi elementi, e deducendone che, quando un or-

gano ha cessato di crescere, la presenza in esso di elementi in via di scissione non può significare altro che una neoformazione diretta a sostituire altri elementi andati fisiologicamente distrutti, abbiamo studiato l'attività della rigenerazione fisiologica degli elementi ghiandolari desumendola dal numero di figure cariocinetiche (mitosi) che trovavamo nelle diverse ghiandole tolte dall'animale appena ucciso.

Già altri autori avevano trovato figure cariocinetiche (mitosi) nelle ghiandole, e così Pfitzner le aveva vedute nelle ghiandole otricolari e sebacee di cane giovine, e nelle cellule epatiche di maiale; Gaule, nel pancreas di cane; Mayzel, nelle ghiandole uterine di coniglio; Krause, Klein, Flemming, nel testicolo; Golgi, nei reni di cavie neonate; Flemming, nelle ghiandole di Lieberkühn del coniglio; ma per parecchie altre ghiandole e per altri animali mancava qualunque osservazione in proposito, e, più che tutto, mancava quello studio comparativo fra le diverse ghiandole nei vari animali che solo può condurre a risultati generali.

Alle conclusioni tratte da questo nostro studio si sarebbe potuto opporre, che nelle ghiandole, in cui non si trovano figure cariocinetiche, c'è tuttavia la possibilità che si abbia un'attiva rigenerazione cellulare, la quale, però, non appare all'osservatore perchè si fa per mezzo di processi diversi dal cariocinetico.

A prevenire questa obbiezione noi abbiamo fatto uno studio preliminare, determinando, in ogni ghiandola, per qual processo abbia luogo la moltiplicazione degli elementi ghiandolari durante il periodo di accrescimento della ghiandola stessa, e così, come verrà esposto partitamente più innanzi, abbiamo potuto accertare che in tutte la moltiplicazione ha luogo per cariocinesi.

Ciò posto, per sostenere l'obbiezione suesposta si sarebbe dovuto implicitamente supporre, che negli animali superiori, durante il periodo di completo sviluppo di un organo, la produzione di nuovi elementi abbia luogo in modo diverso da quello che si osserva nel periodo di accrescimento, o, con altre pa-

role, che uno stesso elemento si moltiplichi per processi diversi a seconda dello stadio di vita in cui si trova. Ma, allo stato presente della scienza, non si conosce alcun fatto che possa giustificare questa supposizione. — La quale, poi, è ancora più direttamente combattuta dal fatto, che in tutte le ghiandole adulte, benchè in assai diversa misura, si possono trovare elementi ghiandolari in cariocinesi; il che indica, che questo è un processo che dura in tutto il periodo produttivo della loro vita. Non v'è, quindi, bisogno di supporre che ve ne siano altri, e, ad ogni modo, tale supposizione non può esser messa innanzi se non nel caso che si posseggano (il che finora non è) buoni argomenti per sostenerla.

I risultati dei nostri studi vennero da noi recati a pubblica notizia in via preliminare in due Note comunicate nelle sedute 28 dicembre 1884 e 8 febbraio 1885 della Regia Accademia delle Scienze di Torino e pubblicate, oltre che negli *Atti dell'Accademia*, nei N. 4 ed 11, 1885 del *Centralblatt f. d. med. Wissenschaften.* — Le nostre occupazioni d'ufficio non ci permisero di pubblicare prima d'ora il lavoro esteso colle figure. Nei due anni trascorsi dalle summenzionate nostre prime pubblicazioni, però, non trascurammo di continuare le osservazioni, estendendole, per ciascun animale, a molto maggior numero d'individui. — Possiamo, perciò, con maggior sicurezza presentare al pubblico il risultato delle nostre ricerche.

II.

Metodi di preparazione.

Per dimostrare le mitosi negli organi noi abbiamo già un ottimo metodo proposto da Flemming: indurimento in una miscela degli acidi osmico, cromico ed acetico, colorazione con safranina e successiva decolorazione con alcool acido. Questo metodo però offre qualche svantaggio: il liquido penetra difficilmente nei tessuti, dà risultati di vario valore nei

diversi tessuti dell'organismo, e, quando si facciano estese osservazioni, riesce di non trascurabile importanza il suo costo.

Essendo nostro scopo studiare molte ghiandole in molti animali, affine di ottenere risultati di una portata più generale, abbiamo dato nelle nostre ricerche la preferenza a un metodo che uno di noi (1) ha già descritto, e che consiste nell'indurire l'organo nell'alcool assoluto, nel colorarlo col liquido proposto da Ehrlich pei bacilli tubercolari, e nel fissare la colorazione nelle mitosi mediante l'acido cromico, ovvero successivamente l'iodio e l'acido cromico.

Con questo metodo le mitosi non presentano più tanto evidente la loro costituzione filamentosa, ma ciò non è di danno, perchè la loro presenza viene sufficientemente accertata dalla loro forma e dalla loro intensa colorazione; ed è appunto lo accertamento della loro presenza che ci importava nei nostri studi. D'altra parte, poi, questo metodo ha il vantaggio d'essere di facile applicazione e di sicura riuscita in tutte le ghiandole.

Ecco ora le norme precise per servirsene:

Le sezioni fatte su pezzi previamente induriti nell'alcool *assoluto* vengono lasciate per 5-10′ (un tempo più lungo non guasta) nel liquido di Ehrlich (violetto di genziana 1, alcool 15, olio d'anilina 3, acqua 80), poi vengono lavate rapidamente nell'alcool assoluto e portate in una soluzione all'1 per mille di d'acido cromico. Qui rimangono (scosse tratto con un bastoncino di vetro per metterle bene a contatto del liquido) per 30-40″; poi si portano per 30-40″ in altro alcool assoluto, ove perdono alquanto del loro colore. Dopo ciò, per fissar meglio il colore nelle mitosi, è bene portar di nuovo le sezioni per 30″ nella soluzione cromica, e poi di nuovo passarle nell'alcool assoluto. Dopo 30-40″ da che si trovano nell'alcool si portano, infine, in poche goccie d'olio di garofani, ove perdono di nuovo molto colore, il che rende necessario di riportarle in altre goccie dello stesso olio. — A primo tratto si po-

---

(1) Bizzozero, *Zeitschrift für wiss. Mikroskopie*, Bd. III, 1886, p. 24-27.

trebbe credere conveniente, invece di cambiar due volte l'olio di garofani, di decolorare più a lungo le sezioni nell'alcool prima di portarle nell'olio; ma l'esperienza ci ha provato che ciò torna svantaggioso, poichè l'alcool decolora i nuclei in riposo ed anche non poco quelli in cariocinesi, mentre l'olio di garofani agisce assai più sui primi che sui secondi, e quindi dà un differenziamento assai più spiccato. — Quando la sezione non cede più materia colorante all'olio di garofani (e ciò nei diversi organi si ottiene in un tempo differente, che non può venir deciso che dall'esperienza, e che varia da qualche minuto a un quarto d'ora e più), la si esamina nello stesso olio di garofani, e poi, se si vuol conservarla, la si leva dall'olio e la si trasporta nella vernice Damar. — Noi ne abbiamo di bellissime fatte da più di due anni e che non sono menomamente deteriorate.

Questo metodo ci ha dato buoni risultati in tutti i tessuti ed organi, adoperando dei liquidi coloranti tanto vecchi quanto appena fabbricati. Dobbiamo però aggiungere che, in molti casi, si ottengono risultati migliori facendo precedere al trattamento colla soluzione cromica quello colla soluzione jodica (jodio 1, joduro di potassio 2, acqua 300). In questo caso, la serie delle operazioni è la seguente: 5-10′ nel liquido di Ehrlich — lavatura per 5″ nell'alcool assoluto — 2′ nella soluzione jodica — 20″ nell'alcool assoluto — 30″ nella soluzione cromica — 15″ nell'alcool assoluto — 30″ di nuovo nella soluzione cromica — 30″ nell'alcool assoluto — ripetuta lavatura nell'olio di garofani fino a che la sezione sia debolmente decolorata, poi chiusura in Damar.

Alla lettura questo metodo pare lungo, ma in pratica si riduce a ben poca cosa. Quando l'osservatore metta dinanzi a sè un orologio a secondi ed alcuni vetri d'orologio contenenti le soluzioni, in meno di un quarto d'ora può colorare parecchie sezioni; e siccome, appena fatto un po' di pratica, difficilmente la colorazione fallisce, così in ben poco tempo può determinare se in un dato organo, indurito semplicemente nell'alcool, esistano, ed in qual numero, le mitosi.

Non possiamo dare regole fisse per determinare quando la ricerca delle mitosi debba essere fatta colla sola fissazione coll'acido cromico, ovvero colla fissazione successiva coll'jodio e coll'acido cromico, sicchè sarà bene, che chi studia un tessuto tenti e il primo e il secondo metodo di colorazione. In generale possiamo dire, che il primo metodo serve meglio quando le mitosi si trovano racchiuse fra numerosi nuclei in riposo che ritengono fortemente la sostanza colorante, come succede, p. es., negli organi linfoidi. Il secondo metodo, invece, è da preferirsi pei tessuti i cui nuclei si decolorano facilmente, come è il caso del parenchima del fegato, delle ghiandole salivari, dei reni, del pancreas.

Questo metodo di colorazione serve egregiamente non solo pei preparati induriti nell'alcool, ma anche per quelli induriti nella miscela osmio-cromo-acetica di Flemming, od anche nel solo acido cromico; in questi casi, però, è necessario lavare accuratamente le sezioni nell'acqua spesso rinnovata prima di passarle nell'alcool assoluto e poi di colorarle. — Qualunque sia il metodo di indurimento, nei preparati ben riusciti il protoplasma cellulare appare incoloro, e nei nuclei in riposo non si scorgono che i nucleoli debolmente colorati, mentre le mitosi sono di color violetto intenso, quasi bruno.

Prima di lasciare questo argomento crediamo utile di avvertire, che, se nella generalità delle nostre ricerche noi ci siamo serviti dell'indurimento nell'alcool e della colorazione con questo metodo che, per brevità, chiameremo jodo-cromico, abbiamo però per ogni organo controllati i suoi risultati sia colorando coll'ematossilina le sezioni di pezzi induriti nello alcool, sia indurendo dei pezzi di organo fresco colla miscela di Flemming e colorando colla saffranina.

Nello studio dei preparati non venne mai trascurato d'*esaminarli coll'apparecchio illuminatore di Abbe senza diaframma o con diaframma assai largo*. È solo adoperando questo accorgimento che si può esser sicuri di vedere tutte le mitosi che stanno nel preparato. Coi diaframmi stretti non

poche mitosi, massime se la sezione non è molto sottile, vengono resè poco visibili od invisibili dal predominare della cosidetta *Structurbild*.

III.

Nell'esporre i risultati delle nostre indagini tratteremo prima delle ghiandole tubulari, poi delle racemose:

GHIANDOLE GASTRICHE.

Nella letteratura troviamo pressochè nulla intorno alla mitosi delle ghiandole gastriche dei mammiferi, ad onta che si siano fatte non poche supposizioni riguardo alla durata di vita dei loro elementi, e che nel passato fosse opinione diffusa che le cosidette cellule a pepsina si distruggessero largamente per costituire le parti essensiali del sugo gastrico. Anche in tempi a noi vicinissimi Trinkler (1) dedusse dalle sue ricerche: « dass die Belegzellen sich während des Verdauungsaktes vermehren, und die entstandenen jungen Zellformen allmählich gegen das Lumen der Drüse rücken, sich in Hauptzellen verwandeln und auf diese Weise zum Ersatze der zerstörten Hauptzellen dienen. » Ma non pare che egli abbia ben capito la necessità di una dimostrazione rigorosa del suo asserto, perchè, tutto quanto nella sua lunga Memoria si riferisce a questa moltiplicazione si riduce al seguente periodo: « als bedeutendste und wichtigste Veränderung der Belegzellen der im thätigen Zustande sich befindenden Magendrüsen müssen wir die Vermehrungserscheinungen derselben betrachten, die in den faserigen Metamorphosen ihrer Kerne sich äussern ». E, inoltre, i suoi disegni (Tavola XI, Fig. 1) danno delle figure che si riferiscono alla scissione diretta e non accennano neppur da lontano alla cariocinesi.

(1) Trinkler, *Arch. f. Mikr. Anat.*, Vol. 24, p. 195, 1884.

È bensì vero che Curt-Schmidt (1) ed altri videro delle mitosi nelle ghiandole gastriche del tritone, ma ciò non ci permette di dedurre senz'altro che lo stesso fatto debba aver luogo anche negli animali superiori, tanto più che una perfetta analogia fra le ghiandole gastriche della salamandra e quelle dell'uomo è tutt'altro che dimostrata.

Gli è quindi con molto interesse che noi ci siamo messi allo studio di quest'argomento.

Ghiandole in accrescimento.

Che gli elementi tanto delle ghiandole del *fondo* (cosidette ghiandole peptogastriche), quanto delle *ghiandole piloriche* (cosidette ghiandole mucogastriche) si moltiplichino per mitosi, ci venne facilmente dimostrato dall'esame della corrispondente mucosa tolta ad una cavia nata da due giorni.

Le ghiandole del fondo di questo animale presentano buon numero di scissioni cariocinetiche; in molti punti si osserva una mitosi ogni ghiandola, o, più spesso, ogni due ghiandole. Esse si vedono sparse per tutta la lunghezza della ghiandola (Fig. 1, *a*), a cominciare dall'estremo fondo cieco fin verso lo sbocco alla superficie della mucosa. Cessano di solito a piccola distanza dallo sbocco, e non ci riuscì di vederle nell'epitelio tappezzante la superficie dello stomaco. Le forme più frequenti di mitosi sono quelle di piastre equatoriali e di doppio astro. Non di rado si vedono delle cellule la cui scissione è quasi compiuta e di cui ogni metà contiene ancora un nucleo ad astro, che si imbibisce ancora fortemente colla sostanza colorante.

A quali fra le diverse specie di cellule delle ghiandole gastriche appartengono queste mitosi?

Innanzi tutto è certo che esse si trovano in quelle cellule che si trasformeranno in elementi mucipari, giacchè si tro-

---

(1) Curt-Schmidt, « Ueber Kernveränderung in den Secretionszellen ». Inaug. Diss., Breslau, 1882.

vano fino verso lo sbocco ghiandolare. — Quanto alle altre mitosi, non sapremmo dire se appartengono piuttosto alle cellule principali (Hauptzellen) o a quelle di rivestimento (Belegzellen). Si vedono bensì delle mitosi che hanno il corpo cellulare pallido e poco granuloso, e che assomigliano così alle cellule principali; ma ce n'è buon numero anche (Fig. 1, *b*) che sono finamente e spiccatamente granulose, e che per grossezza sono o uguali o di poco inferiori alle cellule di rivestimento. — La decisione, ad ogni modo, è difficile, perchè durante il processo di cariocinesi si modificano tanto il nucleo quanto la grossezza della cellula e la natura del suo protoplasma, e quindi si modificano e si fanno poco distinti quei caratteri su cui basa la differenza fra le cellule principali e le cellule di rivestimento. — Lasciamo quindi ad ulteriori ricerche la soluzione della quistione, bastandoci per ora l'aver dimostrato in generale che gli elementi specifici delle ghiandole gastriche si moltiplicano per mitosi nel loro periodo d'accrescimento.

Nell'accrescimento delle *ghiandole piloriche* le scissioni sono ancora più numerose che nelle ghiandole precedenti. Ci sono bensì delle ghiandole che non ne contengono affatto, ma ce ne sono altre che ne mostrano 2-3 e fin 5, raggruppate non di raro in un tratto molto limitato del tubo ghiandolare. Il numero maggiore delle mitosi sta nel corpo e nel fondo cieco della ghiandola. Esse cessano ad una piccola distanza dallo sbocco. — Accenneremo di passaggio che, trattando le sezioni col metodo jodo-cromico, i nuclei del corpo della ghiandola trattengono la materia colorante più fortemente di quelli della parte della ghiandola che sta verso lo sbocco, sicchè questa ultima appare già perfettamente scolorata mentre quella conserva ancora i suoi nuclei azzurri.

Ghiandole gastriche dell'animale adulto.

Nell'esporre i risultati da noi ottenuti dovremo riferire partitamente le ricerche fatte nelle singole specie animali, poi-

chè la quantità delle mitosi nelle ghiandole gastriche varia notevolmente da una specie all'altra. Ciò non deve recar meraviglia, inquantochè varia anche grandemente da una specie all'altra il modo di funzionare dello stomaco; ed è già noto come, in dipendenza di ciò, varii alquanto anche la struttura istologica delle rispettive ghiandole. I nostri studi fatti, come diremo, in molti animali, furono compiuti, per la più parte, su preparati ottenuti in mucose indurite nell'alcool e colorati col metodo jodo-cromico. Non abbiamo però trascurato un accurato controllo colle colorazioni ad ematossilina, o coll'indurimento nel liquido di Flemming e successiva colorazione col metodo jodo-cromico ovvero mediante la safranina.

Ghiandole del fondo (peptogastriche).

Cavia. — Ne esaminammo parecchie. Le mitosi sono discretamente frequenti, benchè variino in copia da animale ad animale, ed anche da porzione a porzione della mucosa. Dove sono copiose, quasi ogni ghiandola ha una mitosi e talora due. Questi punti sono poi intercalati da altri in cui esse sono più scarse.

Riguardo alla distribuzione loro in una stessa ghiandola, si può dire che le più stanno nel terzo medio; assai meno ce n'è nel terzo esterno (ove però se ne vedono alcune che giacciono proprio nel cul di sacco) e meno ancora nel terzo interno. Riguardo a quest'ultimo è da notare che le scarse mitosi si riscontrano in quella sua parte che confina col terzo medio, poichè nella parte attigua allo sbocco mancano affatto.

I nuclei in mitosi sono disposti di solito perpendicolari all'asse maggiore delle ghiandole; se ne vedono però anche di obliqui e di paralleli.

A che categoria di cellule appartengono queste mitosi? — Quelle del terzo interno indubbiamente servono alla rigenerazione dell'epitelio tappezzante la superficie della mucosa gastrica. Nell'epitelio che sta proprio alla superficie, con nostra meraviglia, non vedemmo mai cariocinesi, mentre queste

esistono in quello tappezzante i vestiboli (fossette) ghiandolari. Il che rende probabile che sia in questo che si producono gli elementi destinati a rendersi a poco a poco superficiali. — Le mitosi dei due terzi esterni spettano senza dubbio agli elementi specifici della ghiandola. Esse si scorgono frammiste alle cellule principali ed a quelle di rivestimento. — Servono esse alla rigenerazione delle prime, delle seconde o di entrambe? Anche qui non giungemmo ad una conclusione definitiva, poichè alcune di esse hanno caratteri piuttosto dell'una, altre dell'altra forma cellulare. Alcune infatti sono grosse quanto le cellule di rivestimento e granulose quasi com'esse. Questa granulosità del loro protoplasma non spicca nei preparati trattati col metodo jodo-cromico, poichè in questi il protoplasma diventa troppo trasparente; appare però quando il preparato, prima di trasportarlo in olio di garofani, vien messo, anzichè nell'alcool puro, in alcool colorato con acido picrico. Se, invece, si modifica il metodo di preparazione, cioè, delle sezioni sottilissime di mucosa (ottenute tali coll'inclusione in paraffina e sezionate col microtomo), vengono colorate prima con soluzione acquosa di vesuvina, poi con soluzione acquosa d'eosina, allora le cellule di rivestimento appaiono di protoplasma roseo, le principali a protoplasma bruno-gialliccio; e fra esse le cellule in scissione si vedono con protoplasma roseo tendente al gialliccio, cioè più simili alle seconde che alle prime. — Anche qui, adunque, in vista di questi risultati contraddittori, preferiamo lasciar la soluzione del quesito ad ulteriori ricerche, soddisfatti di aver almeno accertato che nelle ghiandole peptogastriche della cavia ha luogo normalmente una rigenerazione di elementi piuttosto viva. —

Simile a quella della cavia è la distribuzione delle mitosi nelle ghiandole peptogastriche nel *mus musculus*, di cui però esaminammo un solo esemplare, una femmina gravida: anche qui le mitosi erano più numerose nel terzo medio.

Coniglio. — I preparati di mucosa di coniglio, trattati col metodo jodo-cromico, presentano tre zone: 1° una interna, di cellule mucipare, colorate in violetto; 2° una media, quasi in-

colora pel predominio delle cellule di rivestimento; 3° una esterna, colorata pel predominio delle cellule principali, che fortemente trattengono la sostanza colorante. — Come è noto, nel coniglio la parte interna del tubo ghiandolare, che si può calcolare fra $^1/_5$-$^1/_4$ della lunghezza totale di questo, è tappezzata da epitelio cilindrico muciparo, che si continua con quello della superficie libera della mucosa, dal quale si distingue per essere un po' più granuloso. Ora, è appunto in questa porzione della ghiandola che noi, nei quattro conigli esaminati, riscontrammo frequenti assai le mitosi (Fig. 2); quasi ogni ghiandola ne ha, e non sono rare quelle che ne hanno 3-5. — Come al solito, tali cellule in cariocinesi sono più pallide, assai meno granulose delle altre.

Nel resto del tubo ghiandolare le mitosi sono estremamente scarse; ma pure ci venne dato di vederne forme bellissime. A questo riguardo dobbiamo far notare un fatto interessante: trattando le preparazioni successivamente con soluzione jodica e con acido cromico (che è il meglio per ottenere preparati dimostrativi), le cellule principali restano violette, mentre le cellule di rivestimento restano incolore. Or bene, le forme cariocinetiche che stanno proprio nella parte ghiandolare del tubo, non ci apparvero mai violette, il che vuol dire che la scissione non ha luogo nelle cellule principali, ovvero, come è più probabile, che il protoplasma di queste si muta assai prima che sia incominciata la scissione.

Cane. — I preparati ottenuti col metodo iodo-cromico presentano le seguenti particolarità: 1° restano intensamente colorati i nuclei ed il zaffo mucoso delle cellule caliciformi della superficie gastrica, mentre le cellule mucose dei vestiboli ghiandolari presentano i loro nuclei meno colorati, mancano di zaffo mucoso ed hanno un protoplasma leggermente violetto; 2° i nuclei delle cellule principali sono di colore violetto intenso, quelli delle cellule di rivestimento hanno i nucleoli intensamente colorati, mentre il resto del nucleo si scolora con grande facilità.

Dubitando che, riguardo alle mitosi, vi potessero essere dif-

ferenze a seconda del diverso stato funzionale dello stomaco nel cane, abbiamo tenuto conto del periodo di digestione in cui questo si trovava allorchè l'animale venne ucciso. Le nostre supposizioni però non si avverarono, come appare dai risultati che qui esponiamo.

In un cane ucciso 17 ore dopo il pasto le mitosi mancano tanto alla superficie libera della mucosa quanto nel vero corpo della ghiandola. Ce n'è invece buon numero nell'epitelio rivestente il vestibolo e nel colletto. In questi punti quasi tutte le ghiandole hanno una mitosi, e sono frequenti quelle che ne hanno 2-3-4. — Nel colletto la più parte delle mitosi trovasi nell'epitelio che direttamente si continua coll'epitelio muciparo del vestibolo. Un certo numero di mitosi però si trova anche ad un livello inferiore a quello delle più alte cellule di rivestimento, cioè già fra cellule ghiandolari. Ciò però non accerta che si tratti di scissione indiretta di vere cellule ghiandolari, poichè è noto che le cellule di rivestimento si avanzano fin proprio fra gli elementi dell'epitelio muciparo.

In cani uccisi subito dopo il pasto, ovvero 2 o 6 ore dopo il pasto, trovammo mitosi assai numerose tanto nel vestibolo quanto nel principio dei tubuli ghiandolari che da quello prendono origine. In tutti gli animali poi *potemmo accertare un certo numero di mitosi anche nel vero tubolo ghiandolare* fin verso la metà della sua lunghezza; qualche mitosi anzi (però rarissima), la vedemmo anche in quella metà del tubo ghiandolare che termina a fondo cieco. — Queste cellule (Fig. 3) sono molto meno grandi delle cellule di rivestimento ed hanno uno spazio chiaro attorno al nucleo ed una zona corticale granulosa; non possono quindi esser altro che cellule principali. — Nelle cellule di rivestimento non potemmo notar mai dei nuclei che dimostrassero apparenze di scissione nè diretta, nè indiretta, sicchè dobbiamo credere che la frequente duplicità del nucleo di tali cellule non sia l'espressione di una continua moltiplicazione cellulare, ma sia una particolarità di struttura derivante da un'antica scissione nucleare non seguìta da scissione della cellula.

Come si vede da questa descrizione, nelle nostre indagini non abbiamo notato nessuna differenza essenziale fra le ghiandole dell'animale digiuno e quelle di animali a diversi periodi della digestione. È ben vero che nell'animale ucciso 17 ore dopo il pasto trovammo rarissime le mitosi fra le vere cellule ghiandolari; ma, stante la scarsezza delle mitosi anche nelle ghiandole degli altri animali, non potremmo dire se avessimo a fare con una differenza essenziale, ovvero con una accidentalità. Neppure osservammo differenza degna di nota fra le ghiandole dei cani testè enumerati e quelle di due altri cani in cui avevamo praticata un'iniezione di pilocarpina, e che, come più sotto diremo parlando delle ghiandole salivali, furono uccisi a diversa distanza dall'iniezione.

Riassumendo ciò che trovammo nelle vere cellule ghiandolari dei diversi animali, risulta che le più numerose mitosi vennero trovate nelle ghiandole peptogastriche della cavia; già meno numerose le vedemmo nel *mus musculus*, rare nel cane e rarissime nel coniglio.

Riguardo poi alla natura delle cellule ghiandolari a cui queste mitosi spettano, ciò che abbiamo trovato nel cane ci persuade ad ammettere come constatata la moltiplicazione per scissione delle cellule principali. Non possiamo dire altrettanto per le cellule di rivestimento, ma con ciò non vogliamo negare che esse pure possano moltiplicarsi per scissione, e quindi non ci crediamo autorizzati a decidere la questione se tali cellule nell'adulto abbiano origine dalla moltiplicazione delle preesistenti, ovvero originino, per es., da una trasformazione delle cellule principali.

Nel cane e nel coniglio, poi, il grande numero di mitosi che s'incontra nei vestiboli (fossette) ghiandolari è evidentemente in rapporto colla grande distruzione di cellule mucipare che ha luogo alla superficie della rispettiva mucosa gastrica. La rigenerazione dell'epitelio della superficie libera dello stomaco

avrebbe il suo principale focolaio nell'epitelio dei vestiboli ghiandolari, poichè nel primo (in nessuno degli animali esaminati) noi non trovammo mai mitosi (1).

Ghiandole piloriche (*cosidette* mucogastriche).

Per queste ghiandole trovammo notevoli differenze fra cavia e coniglio da una parte, e cane dall'altra. Nelle *cavie* esse sono assai ricche in mitosi. Nei due quarti di mezzo della ghiandola sono molto numerose, sicchè, esaminandole coll'oculare III, obb. D di Zeiss, in un sol campo se ne contano da 10-20. Un po' meno numerose sono nel quarto esterno, e meno ancora nel quarto interno.

Pel *coniglio* vale quanto dicemmo per la cavia, con questa differenza soltanto, che in esso le mitosi nel quarto interno e nel quarto esterno della ghiandola sono più rare che nella cavia. — In entrambi gli animali, adunque, dal numero delle mitosi e dalla loro distribuzione nella ghiandola possiamo dedurre: che la rigenerazione è attiva negli elementi mucipari giovani (che si trovano verso la parte mediana della ghiandola), e che anche le vere cellule ghiandolari nell'animale adulto si distruggono abbastanza rapidamente.

Tanto nel coniglio quanto nella cavia col nostro metodo di preparazione non appare ben spiccata la differenza fra la zona mucipara della ghiandola e quella veramente specifica.

La differenza invece appare a prima vista nel *cane*, giacchè in questo la porzione che diremmo specifica della ghiandola si colora molto più intensamente in violetto di quello che non faccia la porzione mucipara, e la colorazione si fissa special-

(1) In un recente lavoro (*Arch. für exper. Pathologie*, Bd. 22, pubblicato il 17 novembre 1886) Sachs, dopo aver riferito che in un caso di anemia acuta sperimentale in un cane aveva trovato delle mitosi nell'epitelio delle fossette gastriche, aggiunge: « Ueber Kernfiguren im « Magenepithel liegen bis jetzt meines Wissens keine Beobachtungen « vor. ». — È evidente che all'autore erano sfuggite le nostre Comunicazioni, inserite nel *Centralblatt* quasi due anni prima della pubblicazione del suo lavoro.

mente sul protoplasma cellulare. — Notevole differenza vi è pure nel numero delle mitosi. Nella zona mucipara sono numerose, trovandosene 2-3, fin 8 in ogni vestibolo ghiandolare; nella porzione specifica, invece, della ghiandola, sono estremamente rare, sicchè accade di osservare dei preparati in cui non si riscontrano che 1-2 mitosi, o non se ne trova affatto. Tutto ciò si applica tanto a cani trovantisi a diverso periodo della digestione quanto a cani pilocarpinizzati.

GHIANDOLE DI GALEATI (1).

Già Pfitzner (2) aveva trovato elementi in mitosi nelle ghiandole di Galeati della salamandra; e poco più tardi lo stesso reperto veniva esteso dal Flemming al coniglio (3), intorno al quale egli scriveva così: nell'epitelio dell'intestino « sind fast an jedem Schnitt von 0,5-1 cm. Länge und 10-30 μ « Dicke einzelne Mitosen im Epithel zu finden. Am häufigsten « trifft man sie zwischen den Basen von Zotten und Falten, « in die Eingänge der Lieberkühnischen Drüsen her; im « Epithel dieser Drüsen selbst sind sie noch häufiger ».

Noi possiamo confermare l'osservazione di Flemming, estendendone a nostra volta il risultato dal coniglio alla cavia ed al cane. In tutti e tre questi animali le mitosi sono numerose, e nel cane più che nella cavia e nel coniglio, giacchè in esso son frequenti le ghiandole che contengono 8-12 mitosi.

Riguardo alla distribuzione delle mitosi è da notare, che esse sono tanto più numerose quanto più ci avviciniamo al

---

(1) Per indicare le ghiandole tubulari dell'intestino abbiamo preferito, in omaggio al diritto di priorità, il nome di *ghiandole di Galeati*, usato molto di frequente in Italia, a quello, più comune all'estero, di *ghiandole di Lieberkühn.* Infatti, nelle indicazioni bibliografiche la descrizione di Lieberkühn si riferisce alla sua opera « Diss. de fab. et actione villorum et intestinorum ». Leyden, 1745, mentre Galeati aveva già descritte e ben disegnate tali ghiandole in un lavoro da lui pubblicato nel 1731 (*Memorie dell'Accad. di Bologna,* 1731, p. 360).

(2) Pfitzner (*Archiv f. Mikr. Anat.*, Vol. 20, p. 141).

(3) Flemming (*Ibidem,* Vol. 24, p. 375).

fondo cieco della ghiandola, mentre diventano scarse verso lo sbocco. Sono scarsissime poi nell'epitelio dei villi; anzi, a rigore, dobbiamo dire che non abbiamo mai visto mitosi che alla base dell'epitelio dei villi. Questa distribuzione delle mitosi venne studiata specialmente nel cane, ove le ghiandole sono più sviluppate e l'epitelio riesce più spiccato.

Nelle ghiandole, i nuclei in via di scissione stanno all'interno dello strato dei nuclei in riposo (Fig. 4). Questo fatto si osserva in tutti e tre gli animali anzicitati, ed è, del resto, palese *anche nella porzione mucipara delle ghiandole gastriche*. Esso è in contraddizione coll'opinione comunemente diffusa, che i nuclei delle cellule in scissione siano più vicini al connettivo dei nuclei in riposo.

Considerata la accennata posizione dei nuclei in mitosi, non devesi però credere che le cellule in scissione stiano all'interno dello strato delle cellule in riposo. Non è difficile, infatti, di constatare, che non è che quella parte della cellula che contiene il nucleo in cariocinesi che sta più all'interno delle cellule vicine; il resto del suo protoplasma, a forma di lamina assottigliata, penetra fra le cellule in riposo, e va così a mettersi in rapporto colla membrana ghiandolare.

In generale le mitosi ci parvero più numerose nell'ileo che nel duodeno. — Non abbiamo potuto persuaderci di quanto scrive Saccozzi (1), che, cioè, durante la digestione le mitosi siano più numerose, e non abbiamo potuto persuadercene ad onta che abbiamo esaminati dei cani uccisi a pochi minuti, a 2, a 6, a 17 ore dal pasto.

Quanto si disse per le ghiandole di Galeati del tenue si applica anche a quelle del crasso. In questo le cellule rigonfie di muco vanno fino all'apice del cul di sacco, e frammezzo ad esse si vedono le mitosi. Sono frequenti le ghiandole con 15-20 mitosi. In generale sono assai scarse nel terzo della ghiandola vicino allo sbocco (ove, invece, sono più copiose

---

(1) Saccozzi, *Gazz. degli Ospitali*, 1885, p. 147.

le cellule gonfie di muco) e vanno facendosi sempre più abbondanti verso il fondo cieco. Anche nel crasso i nuclei in scissione stanno all'interno dello strato dei nuclei in riposo.

FEGATO.

Ghiandola in accrescimento.

Nell'organo in accrescimento le mitosi sono numerosissime e stanno tanto nelle cellule epatiche quanto negli altri costituenti dell'organo. Così, p. es., in un gatto di 5 giorni noi le trovammo: 1° in discreto numero nelle cellule epiteliche dei dotti biliari; 2° eziandio in buon numero nelle cellule connettive interlobulari; 3° più scarse in certe cellule piccole sparse nell'interno dei lobuli, e che non riuscimmo a decidere se fossero leucociti o globuli rossi in via di scissione; 4° nelle vere cellule epatiche. In queste ultime esse sono così frequenti, che in ogni campo di microscopio (esaminando coll'obb. E, oc. 3 di Zeiss) si notano 1-2 mitosi, e non son rari i campi in cui se ne scorgono persino 6-8 a vario stadio fino a quello in cui anche il protoplasma cellulare è già a cifra 8.

Le cellule epatiche in scissione (Fig. 5) sono presso a poco della grossezza delle altre, di rado un po' più grosse. Neppure il loro protoplasma, esaminato in pezzi induriti coll'alcool, mostrasi modificato. Quello che spicca è la picciolezza del nucleo, o, per meglio dire, della sua parte cromatica di fronte a quella dei nuclei in riposo. — Nei nuclei in mitosi si distingue il più delle volte chiaramente il fuso acromatico, e la parte cromatica mostra la sua struttura filamentosa più spiccata di quello che non sia di solito nelle altre cellule ghiandolari. — Quanto ai nuclei in riposo, essi sono generalmente in numero di 1 per ciascuna cellula. La presenza di 2 nuclei in una cellula è un fatto che si può dire raro, relativamente a quanto si osserva nell'adulto.

Ad un dipresso gli stessi risultati ebbimo nella cavia neonata, nella cavia di due giorni e in un feto di bue.

Ghiandola adulta.

Per lo studio dell'organo adulto esaminammo 4 cani, 2 conigli, 3 cavie, 1 gatto, 1 topo.

In tutti i risultati furono, per quanto riguarda le cellule epatiche, ben diversi da quelli avuti dal fegato in accrescimento. Nel fegato adulto le mitosi sono estremamente rare; così, in una ventina di sezioni di fegato di 2 cavie non riuscimmo a riscontrare che 2 cellule in mitosi, l'una allo stadio di piastra equatoriale, l'altra di diastro.

Le cellule epatiche dell'adulto hanno spessissimo due nuclei, talora anche tre. Ciò fece in noi, come già in altri, sorgere il dubbio che nell'adulto la scissione nucleare potesse aver luogo per via diretta. A chiarirlo abbiamo esaminato nei diversi animali gran numero di questi nuclei, per determinare se alle volte si trovassero delle forme a cifra ∞, a bisaccia, ecc., delle forme cioè che vengono considerate come proprie della scissione diretta; ma ebbimo sempre risultato negativo. I nuclei ci apparvero sempre sferici ed isolati l'uno dall'altro. E qui, ad allontanare ogni dubbio sul materiale da noi adoperato, è bene di notare che i pezzi di fegato venivano estratti appena ucciso l'animale, e tosto immersi nello alcool per fissarne immediatamente gli elementi. Così operando non si può sospettare che noi abbiamo lasciato morire lentamente gli elementi, in modo che abbiano avuto tempo di compiersi negli ultimi periodi di vita quelle scissioni dirette, che erano già cominciate mentre il fegato era ancora nell'animale, sicchè, poi, soltanto a fatto compiuto, cioè a scissione completa, fossero i nuclei capitati al nostro esame.

Nell'epitelio dei canalicoli biliari le mitosi sono pure assai scarse, ma meno che nelle cellule epatiche. Possiamo dire di averne veduta una ogni due sezioni di fegato esaminate.

RENE.

Nei diversi elementi ghiandolari del rene di feto e di neonato (cane, cavia, coniglio e bue) riscontrammo sempre numerosissime le cariocinesi, confermando in ciò i risultati ottenuti da **Golgi** (*Arch. per le Scienze Med.*, Vol VI). Noi però ci limitammo a constatare semplicemente il fatto, e non ci occupammo di studiare la distribuzione delle mitosi e il loro rapporto coll'accrescimento dell'organo, sapendo che lo stesso osservatore continua a lavorare su questo argomento.

Nel rene, invece, di animale adulto (cavia, cane, *mus musculus*) ebbimo a notare solo qualche forma di mitosi *estremamente rara*, prevalentemente nell'epitelio dei canalicoli della sostanza corticale (Fig. 6).

GHIANDOLE UTERINE.

Per queste ghiandole non abbiamo ritenuto necessario di determinare se durante l'accrescimento la moltiplicazione delle cellule ghiandolari abbia luogo per mitosi, in quanto che le forme cariocinetiche vi si riscontrano colla massima facilità anche nell'animale adulto.

Già **Mayzel** (1) aveva trovato « massenhafte Theilungen « im Drüsenepithel des schwangeren Uterus in den früh- « esten Stadien der Gravidität ». Noi, esaminando parecchie cavie, abbiamo trovato delle mitosi numerose anche nelle ghiandole dell'utero non gravido; esse sono più copiose nella parte della ghiandola che sta verso lo sbocco, che in quella verso il fondo cieco, ove non di rado mancano. In una cavia sul principio di gravidanza le ghiandole contenevano mitosi così numerose, da superare a questo riguardo anche le ghiandole di **Galeati** dell'intestino, che pure ne sono così ricche.

---

(1) **Mayzel** in **Hoffmann** und **Schwalbe**'s *Jahresbericht für* 1881, Erste Abtheilung, S. 25.

Anche nelle ghiandole uterine si nota il fatto che le mitosi sono disposte più vicino al lume ghiandolare di quello che non siano i nuclei in riposo.

Di passaggio possiamo anche aggiungere, che abbiamo trovato numerose mitosi anche nelle ghiandole di un adenoma asportato da un utero *umano*.

L'epitelio di rivestimento dell'utero (nella cavia gravida e non gravida) presenta pure (a differenza di quello che, come vedemmo, si osserva nell'intestino) buon numero di cellule in scissione cariocinetica.

GHIANDOLE SUDORIFERE.

L'*accrescimento* di queste ghiandole fu da noi studiato nella zampa di feto a termine di cane. Ci fu facile di scorgervi una notevole quantità di mitosi, tanto nel gomitolo quanto nel condotto escretore. Dobbiamo poi qui notare, che, nei preparati col metodo jodo-cromico, fra i nuclei in riposo e quelli in scissione delle cellule ghiandolari si trovano altri nuclei piccoli e rotondi, che si colorano così fortemente come le mitosi. Probabilmente si tratta di nuclei di leucociti.

Per le ghiandole *adulte*, studiammo tanto la zampa del cane quanto dei pezzi di pelle d'uomo asportati insieme a tumori. Naturalmente ci siamo dati cura di constatare che la pelle era sana, senza traccia di un'infiltrazione di leucociti; ed, anzi, a questo riguardo ci siamo raccomandati ai chirurghi perchè tagliassero all'intorno del punto operato un largo lembo sano di pelle. Ora, nel cane non abbiamo mai veduto mitosi e nell'uomo le abbiamo vedute, ma *straordinariamente rare*. — Neppure ne vedemmo in cani in cui avevamo precedentemente praticata una forte iniezione di pilocarpina, e che avevamo uccisi: in un caso 1 ora $^1/_4$, e nell'altro 6 ore $^1/_2$ dopo l'iniezione.

GHIANDOLE MUCOSE.

Ghiandole salivali mucose.

Le opinioni intorno al consumo delle cellule nelle ghiandole adulte sono ancora molto discordi. L'autore più competente in questo argomento, R. Heidenhain, in parecchi suoi lavori (1) ha sostenuto che quando la ghiandola lavora, una grande quantità di cellule mucose vadano perdute e siano poi sostituite dalle cellule protoplasmatiche delle lunule del Giannuzzi, che rapidamente si moltiplicano, poi si trasformano in cellule mucose, per distruggersi alla loro volta e scomparire nel loro secreto. Della stessa opinione sono pure Lavdowsky (2) e Beyer (3). Anche recentemente Schiefferdecker (4), esaminando le ghiandole mucipare nell'uomo e nel cane, venne nell'opinione che buon numero di cellule all'acme della loro attività vengono probabilmente distrutte ed eliminate (l. c., pag. 409), e che le cellule delle lunule siano elementi giovani destinati a sostituirle. Egli non sa però come abbia luogo la rigenerazione delle cellule nelle ghiandole che sono sprovviste di lunule (*ibidem*, pag. 410).

D'opinione affatto opposta è Stöhr (5). Questi ritiene che le cellule mucose siano molto stabili, giacchè egli non trova nelle ghiandole mucose alcun argomento per ammettere una distruzione cellulare. Egli spiega le lunule ammettendo, che le cellule di uno stesso alveolo non si presentino tutte nello stesso tempo in periodo di attività; quando alcune delle cellule dell'alveolo hanno prodotto nel proprio interno copiosa sostanza mucosa, si gonfiano e comprimono le cellule vicine,

(1) Vedi il riassunto che egli ne dà nello *Hermann's Hand. d. Phys.*, Bd. V.

(2) Lavdowsky (*Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 13, Heft. 2, p. 281).

(3) Beyer, « Die glandula sublingualis ». Breslau, 1879.

(4) Schiefferdecker (*Archiv f. mikr. Anatomie*, Bd. 23, S. 382, Aprile 1884).

(5) Stöhr (*Sitzber. der Würzburg. Phys.-Med. Gesellsch.*, 1884).

schiacciandole a forma di lunula contro la membrana dell'alveolo; in un periodo successivo le cellule della lunula secernono alla loro volta del muco, e schiacciano le cellule già mucose, che frattanto hanno versato il loro muco nel lume alveolare, e così le riducono allo stato di lunula. A questo modo il giuoco si ripete indefinitamente.

Ecco ora il risultato delle nostre indagini.

a) *Ghiandole in accrescimento.*

L'esame delle ghiandole in via di accrescimento ci dimostrò che la produzione di elementi ha luogo per mezzo di un attivo processo di cariocinesi. — Ciò constatammo in diversi animali, come appare dal resoconto che qui aggiungiamo delle nostre osservazioni.

Cavia. — In un feto di 7 cm. di lunghezza la disposizione racemosa del parenchima della ghiandola sottomascellare è ben palese, perchè un copioso connettivo molle separa l'un dall'altro lobulo da lobulo, vescicola da vescicola. — Le vescicole hanno 50-60 μ di diametro, e sono rivestite internamente da un epitelio constante di cellule a protoplasma finamente granuloso, molto allungate, e a forma di piramide stretta e lunga, colla base alla periferia della vescicola e coll'apice rivolto al suo centro, ove lasciano un piccolissimo lume (di 2-4 μ di diametro). In corrispondenza della base della cellula sta il nucleo di forma ovale, di un diametro trasversale ben di poco inferiore a quello della cellula stessa, sicchè i nuclei costituiscono quasi una corona non interrotta alla periferia del contenuto delle vescicole. — Tra le cellule in riposo *c'è buon numero di cellule in scissione.* Quasi la metà delle vescicole contiene almeno una mitosi, e non sono rare le vescicole con due mitosi od anche tre. Come al solito, le cellule in scissione hanno forma sferica od ovale, e protoplasma più chiaro e trasparente di quello delle cellule in riposo. Spesso, ma non sempre, i *nuclei in scissione sono disposti*

più verso il centro della vescicola, che non i nuclei in riposo; e, di regola, le piastre equatoriali e i diastri hanno il loro asse maggiore disposto in direzione raggiata in rapporto al centro della vescicola.

Anche gli epiteli dei dotti escretori, ed il connettivo interstiziale della ghiandola contengono un discreto numero di mitosi.

Nella cavia neonata le cellule in mitosi ci apparvero già estremamente rare. Dovevamo esaminare parecchie sezioni prima di trovarne qualcuna.

Gatto. — In un neonato di 5 giorni le vescicole della sottomascellare presentano già assai spiccata ed estesa la degenerazione mucosa degli epiteli. Col metodo jodo-cromico le cellule mucose mantengono tenacemente la colorazione violetta, che è fissata tanto nella rete protoplasmatica quanto nella sostanza mucigena interposta. I nuclei cellulari sono già schiacciati contro la membrana della vescicola. Ad onta di ciò, *le cellule ghiandolari in scissione indiretta si vedono abbastanza numerose*. In una sezione di 6-7 $mm.^2$ di area si sogliono trovare 10-12 cellule in mitosi. Esse hanno, al solito, forma rotondeggiante od ovale, sono alquanto più grosse delle cellule in riposo, e con nostra grande meraviglia si manifestano in piena funzionalità, giacchè presentano evidenti tanto il reticolo quanto la sostanza mucosa, entrambi colorati in violetto.

Non è superfluo dire che qui trovammo buon numero di mitosi: 1° nell'epitelio dei dotti escretori tanto intra- che interlobulari; 2° nel connettivo interstiziale; 3° nelle membrane vasali; 4° nei gangli nervosi.

Cane. — In due feti a termine di cane le vescicole delle sottomascellari ci apparvero dappertutto già distese dalle cellule mucose. Più spiccate però che nel gatto vi si vedono le lunule di Giannuzzi. Nell'epitelio delle vescicole le cellule in scissione indiretta sono ancor più numerose che nel gatto, e ci si presentano pur tutte in degenerazione mucosa. — Non abbiamo potuto accertare che esistessero delle mitosi anche

nelle lunule; con ciò però non vogliamo dire che non ce ne possano essere. Abbiamo bensì veduto talora delle mitosi proprio alla periferia delle vescicole, ma non abbiamo potuto assicurarci che esse appartenessero piuttosto alle cellule delle lunule o a cellule mucose. —

Potrebbesi da taluno supporre che la trasformazione mucosa delle cellule in scissione avesse luogo quando il processo di scissione è già avanzato, e che quando esso s'inizia il protoplasma fosse ancora protoplasmatico come quello delle lunule; ma ciò non sta, perchè non sono rare le cellule mucose che hanno ancora il loro nucleo allo stadio di monoastro. —

Anche qui si osservarono mitosi tanto nel connettivo interstiziale quanto nell'epitelio dei dotti escretori. In questi ultimi le mitosi stanno generalmente nello strato più profondo dell'epitelio, quasi a contatto del connettivo su cui poggia.

Le nostre osservazioni adunque sulla sottomascellare in via di sviluppo ci dimostrano, che il processo di scissione indiretta si riscontra tanto negli elementi del connettivo, delle membrane vasali e delle cellule nervose, quanto in quelli delle vescicole ghiandolari e dei dotti escretori. *L'aver poi sempre trovato i nuclei in scissione entro cellule riccamente infiltrate di muco*, se non esclude che gli elementi delle lunule di Giannuzzi possano moltiplicarsi per scissione, non rende però necessario di ricorrere agli elementi delle lunule per ispiegare la rigenerazione degli elementi ghiandolari. Le cellule delle ghiandole mucose possono moltiplicarsi anche quando si trovano in piena attività funzionale.

b) *Ghiandole adulte.*

Le nostre ricerche sulle ghiandole degli animali adulti vennero fatte in due conigli, in due cavie, una gatta (in principio della gravidanza) e 7 cani. — Potemmo adoperare anche una ghiandola di uomo estirpata nello svuotamento del cavo sottomascellare in un caso di epitelioma della regione parotidea; la ghiandola appariva macro- e microscopicamente

sana, e si potè metter nell'alcool poco più di un'ora dopo l'operazione.

Ad onta che non risparmiassimo in tutte queste ghiandole di ripetere molte volte le nostre osservazioni, impiegandovi tanto il metodo jodo-cromico (1) quanto la colorazione colla ematossilina, non ci venne mai fatto di trovare delle mitosi nè nelle cellule delle vescicole ghiandolari, nè in quelle dei dotti escretori.

Qualcuno potrebbe sospettare che il nostro risultato negativo fosse dovuto a ciò, che casualmente tutte le ghiandole esaminate nei nostri studi si trovassero in un periodo di scarsa attività rigenerativa. — Onde ovviare a questa obbiezione noi dobbiamo notare, che *nel cane le ghiandole vennero esaminate in diversi periodi della loro funzionalità fisiologica*, e cioè, uccidendo l'animale, in un caso, subito dopo un copioso pasto di pan secco, e in altri tre casi rispettivamente 2-6-17 ore dopo il pasto. Ad onta di ciò, il reperto, quanto alle mitosi, fu sempre completamente negativo.

Abbiamo anche voluto spingere ad alto grado l'attività funzionale delle ghiandole in questione per vedere se a questo modo potessimo per avventura ottenere quell'attivissima rigenerazione di cui parlano Heidenhain e gli altri succitati. — A questo scopo, in due cani, sotto la pelle d'una zampa, iniettammo all'incirca 3 cc. di una soluzione 2 % di *idroclorato di pilocarpina*, ed uccidemmo l'uno di essi 1 ora $^{1}/_{4}$, l'altro 6 ore dopo l'iniezione. Inutile il dire che questa aveva dato luogo alla secrezione di una grandissima quantità di saliva, e che in diversa misura le sottomascellari dei due animali presentavano nella loro struttura le modificazioni già note nella scienza. Infatti, il cane ucciso 1 ora $^{1}/_{4}$ dall'iniezione presentava gli alveoli della sottomascellare impiccioliti e le cellule mucose contenutevi impicciolite esse pure, con

(1) Questo metodo nelle ghiandole mucipare non dà risultati così sicuri come nella più parte delle altre ghiandole; i nuclei si decolorano con molta facilità.

nuclei rotondi, non più schiacciati contro la membrana vescicolare, ed il reticolo del protoplasma assai più fitto che nelle ghiandole in riposo. Nel cane ucciso 6 ore dopo l'iniezione, le vescicole erano ancora più impicciolite, e le cellule mucose apparivano senza muco, granulose, fortemente colorabili col carmino, e con delle masse di granuli giallognoli in quella parte del protoplasma che guarda verso il lume dell'alveolo. Or bene, nè nell'una, nè nell'altra di queste ghiandole ci fu dato di vedere forme sicure di scissione cariocinetica.

Un'eccezione strana a questi risultati così concordanti ottenuti in tanti animali ci capitò in una *gatta* che si era sgravata da 5 giorni, e che era stata uccisa istantaneamente con un colpo di fucile. La sottomascellare aveva aspetto e struttura del tutto normale. Or bene, in ogni preparato fatto col metodo jodo-cromico e contenente 8-10 sezioni aventi ciascuna 1-2 mm. di lato, si vedevano 10-12 cellule in scissione cariocinetica, assai belle e spiccate. *Si trattava di vere cellule delle vescicole, di costituzione schiettamente mucosa*, con nuclei rappresentanti l'uno o l'altro stadio della mitosi e presentanti ben visibili anche i filamenti acromatici. Vedemmo delle mitosi anche nei dotti ghiandolari, ma assai più rare. — Noi non sappiamo spiegare l'eccezione presentataci da questo animale. Non si trattava di certo di una scissione dipendente dallo stato di accrescimento in cui si potesse trovare la ghiandola, poichè la gatta aveva più di 12 anni, e non si trattava di una particolarità che offrono le ghiandole del gatto, poichè l'altra gatta da noi esaminata, e che, anzi, era di molto più giovane, non presentava alcuna cellula in mitosi. Sarebbe interessante studiare la frequenza del fatto in maggior numero di questi animali.

Ad ogni modo, quanto abbiamo osservato nell'uomo, nei cani e nelle cavie basta a dimostrare che la funzionalità della sottomascellare non è legata ad una distruzione cellulare, e a ritenere invece con Stöhr che gli elementi ghiandolari di essa hanno una grande stabilità, e che la diversa

apparenza delle loro cellule nei vari stadi dell'attività funzionale dipende non già dal succedersi di diverse generazioni di elementi, ma sì dai mutamenti che succedono in uno stesso elemento nei diversi periodi del suo funzionare.

Ghiandole mucose semplici.

Noi le abbiamo esaminate specialmente nel palato.

Ghiandole in accrescimento.

Nel feto di *cavia* le ghiandole hanno forma ancora palesemente racemosa, giacchè le vescicole sono scarse, e il connettivo interstiziale è copioso. — Le cellule delle vescicole, nei preparati induriti coll'alcool, il più delle volte appaiono staccate dalla membrana della vescicola. Esse sono allungate, a forma di piramide tronca, e disposte verticalmente sulla superficie d'impianto. Hanno un nucleo ovale collocato nella metà esterna della cellula, e non ancora schiacciato come negli elementi adulti. La metà interna della cellula contiene una sostanza trasparente, d'aspetto mucoso, disposta nelle maglie di un reticolo. Siccome le cellule sono disposte l'una contro l'altra, i loro nuclei restano pure stretti l'uno contro l'altro, sicchè nei preparati a carmino la vescicola intera appare intensamente colorata. — *In queste cellule ghiandolari le mitosi sono numerosissime;* s'incontrano gruppi di vescicole le quali contengono ciascuna una o due mitosi. Queste sono numerose anche nei condotti escretori.

Nella cavia neonata le cellule ghiandolari sono già fortemente distese dal muco, i loro nuclei spinti e schiacciati alla periferia e il protoplasma quasi scomparso. Ne consegue che le vescicole hanno acquistato il diametro di 45-50 μ, e nei preparati a carmino il loro contenuto appare scolorato. Le vescicole sono anche molto numerose, sicchè il tessuto connettivo interstiziale è ridotto a sottili trabecole; ne risulta uno strato grosso e quasi continuo di tessuto ghiandolare. *Le mitosi sono assai scarse tanto nelle vescicole quanto nei dotti.*

Nel feto a termine di *cane* un certo numero di acini ha già cellule del tutto mucose; altri acini, invece, contengono ancora, oltre a queste, un variabile numero di cellule protoplasmatiche. Ora, tanto nell'una quanto nell'altra specie di cellule si vedono discretamente numerose le cariocinesi.

Nel *coniglio neonato* le mitosi sono scarse negli acini, discretamente numerose nei dotti.

Nel *gatto* neonato le ghiandole sono già prettamente mucose e sono tappezzate da belle cellule con spiccato reticolo protoplasmatico. Buon numero di vescicole è provveduto di lunule. Facendo dei preparati col metodo jodo-cromico, il muco di queste ghiandole si colora fortemente in violetto, sicchè i nuclei non restano abbastanza palesi. Per istudiarli siamo quindi costretti ricorrere all'ematossilina. Questa ci dimostra, che *buon numero di cellule prettamente mucose stanno moltiplicandosi per cariocinesi;* in una sezione della lunghezza di circa 4 mm. e della larghezza di 1,5 si può contare una dozzina di mitosi.

È da notare che, tanto nel gatto quanto negli animali sopranotati, i nuclei delle cellule in scissione stanno verso il centro della cellula stessa, si trovano quindi relativamente più all'interno dei nuclei delle cellule in riposo.

Ghiandole adulte.

Ben diversi furono i risultati da noi ottenuti nelle ghiandole degli animali adulti, le quali studiammo sia nel palato che alla base della lingua. Non trovammo mai cariocinesi nelle vescicole ghiandolari; ne trovammo di rarissime nei condotti escretori, specialmente nella cavia.

Il reperto delle ghiandole mucose semplici è quindi in pieno accordo con quello ottenuto nella sottomascellare. Le cellule mucose sono palesemente elementi molto stabili, e nelle cellule delle lunule non abbiamo mai veduto modificazioni che ci permettessero di ritenerle quali elementi giovani, atti a sostituire le cellule mucose distrutte.

GHIANDOLE ALBUMINOSE.

Ghiandole salivali albuminose.

a) *Ghiandole in accrescimento.*

Parotide. — Nell'accrescimento dell'organo la nuova produzione di elementi, sia che si considerino le cellule ghiandolari delle vescicole, sia che si studino quelle dei dotti escretori, ha luogo per cariocinesi. Noi, infatti, trovammo mitosi in varia quantità, ma sempre numerose, in tutti gli embrioni e animali neonati da noi esaminati (cavia, cane, gatto e coniglio).

In un gatto nato da 5 giorni le mitosi erano ancora abbastanza numerose nelle vescicole, e, come al solito, non erano distribuite uniformemente, sicchè, p. es., in alcuni campi non se ne vedevano, in altri se ne contavano 4-8 ed anche più (adoperando l'oc. 3, obb. H, immersione ad acqua di Zeiss). In questa ghiandola la più parte delle cellule delle vescicole presentavano già un reticolo fitto, e per questo e pel nucleo assomigliavano alle cellule della ghiandola adulta. Dobbiamo notare, però, che fra esse apparivano non scarse cellule di forma ovale e rotonda, a corpo chiaro, a reticolo largo, a nucleo schiacciato alla periferia della cellula e assomiglianti quindi assai alle cellule mucose.

Le cellule in mitosi si distinguono dalle cellule comuni della ghiandola per esser più chiare e granulose, a contorno spiccato, e di forma non piramidale ma ovale o rotondeggiante.

In questo animale osservammo pure delle mitosi nel connettivo interstiziale e nell'epitelio dei dotti escretori. Se l'epitelio era di due strati, le mitosi erano nel più profondo.

Sottomascellare del coniglio. — In questa ghiandola, esaminata in un feto di 8 cm. di lunghezza, erano straordinariamente numerose le mitosi. Ne trovammo, ma assai rare, anche 20-40 giorni dopo la nascita.

b) *Ghiandole adulte.*

Le osservazioni, per quanto replicate, nelle ghiandole adulte non ci presentarono mai figure cariocinetiche nè nella sottomascellare di coniglio, nè nella parotide di coniglio, cavia, cane e gatto. — E anche qui troviamo opportuno di notare che nel cane studiammo la parotide, come abbiamo fatto per la sottomascellare, in diversi periodi della sua attività funzionale; nè più fortunati fummo eccitando esageratamente la funzione della ghiandola per mezzo della pilocarpina. Dal che crediamo lecito dedurre, che eziandio le cellule delle ghiandole salivali albuminose sono assai stabili, e concludere con le parole con cui Curt-Schmidt (1) riassumeva consimili osservazioni istituite nel cane e nel coniglio: « Es kann « also albuminatreiches Secret entstehen, ohne dass zum « Zweck seiner Bildung Zellen untergehen ».

Ghiandole albuminose semplici.

Ottenemmo risultati concordanti con quelli delle ghiandole albuminose composte. Infatti trovammo numerose mitosi tanto nel feto di cavia quanto nella cavia neonata. In quello più che in questa, più nelle vescicole che nei condotti escretori.

Nelle ghiandole adulte, che studiammo alla base della lingua nella cavia, nel coniglio e nell'uomo (per l'uomo adoperammo una lingua estirpata per un piccolo cancro; però la parte in cui risiedevano le ghiandole appariva perfettamente sana ed immune da qualsiasi infiltrazione), trovammo bensì delle mitosi nelle vescicole, ma straordinariamente rare.

È però da notare che qualche mitosi si trova nell'epitelio dei dotti escretori anche ad una certa lontananza dal suo sbocco alla superficie della mucosa. Questo fatto si osserva special-

(1) Curt-Schmidt, « Ueber Kernveränderung in den Secretionszellen ». Inaug. Diss., Breslau, 1882.

mente nella cavia, nella quale si può calcolare che ogni 2-3 dotti escretori si abbia una mitosi.

PANCREAS.

Che nelle cellule ghiandolari del pancreas dell'animale adulto si trovino delle mitosi, era già stato accertato sino dal 1882 da Gaule (1), il quale le aveva trovate nel cane, ma in scarsissimo numero. Più tardi, nel suo laboratorio, Nicolaides (2) ricercò se fra il numero delle mitosi e i diversi stati di attività della ghiandola esistessero dei rapporti regolari, ma ottenne risultati negativi. Non crediamo che altro si sia fatto intorno a questo argomento negli animali superiori (3).

Ghiandole in isviluppo.

Nelle nostre osservazioni cominciammo ad accertare che lo accrescimento del pancreas ha luogo per scissione indiretta dei suoi elementi. Questo risultato fu costante sia nel feto che nel neonato, tanto di cavia quanto di coniglio, di cane, di gatto; e le mitosi erano numerose così nelle vescicole ghiandolari quanto nell'epitelio dei dotti escretori. La loro esistenza e la loro distribuzione è facile a studiarsi specialmente per questo, che, essendo il connettivo interstiziale ancora molto abbondante, le parti ghiandolari (vescicole e dotti) sono nettamente delimitate, e presentano ben riconoscibile la disposizione racemosa. Il pancreas della cavia ci parve al-

---

(1) Gaule (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*, Anat. Abth., 1882).

(2) Vedi il lavoro di Masanori Ogata (*Arch. f. Anat. und Phys.* Phys. Abth., 1883).

(3) Dopo la pubblicazione della nostra Comunicazione preventiva (marzo 1885) comparve un lavoro di Lewaschew (*Arch. f. Mikr. Anat.*, XXVI, S. 453, gennaio 1886), nel quale è riferito che Heidenhain (secondo una comunicazione verbale di quest'ultimo), trovò non rare le figure cariocinetiche nelle cellule pancreatiche (non è detto di quali animali), ma « konnte keine Abhängigkeit des Auftretens der karyokinetischen Figuren « von den Secretionsprozessen nachweisen ».

quanto più ricco in mitosi che quello degli altri animali; in un feto di cavia della lunghezza di 7 cm. erano assai più numerose le vescicole che contenevano mitosi che quelle che ne erano sprovviste.

Ghiandola adulta.

Nel pancreas completamente sviluppato l'abbondanza delle mitosi varia nei diversi animali. — Il gatto e la cavia ne contengono di belle, ma estremamente rare; lo stesso dicasi del cane. A proposito di quest'ultimo animale noteremo che, per evitare quelle obbiezioni che facilmente si possono immaginare, abbiamo esaminati degli individui tanto a digiuno quanto a 2, 6, 17 ore dall'introduzione degli alimenti, senza trovare però che questo diverso stato di attività del pancreas influisse sul numero delle mitosi. Nè diversi risultati ottenemmo esaminando l'organo di cani uccisi 1 ora $^1/_2$ e 6 ore dopo l'iniezione della pilocarpina.

Diverso è il modo di comportarsi del pancreas di coniglio; di cui esaminammo cinque individui. Qui le mitosi sono relativamente frequenti. In una sezione, p. es., lunga 5 mm. e larga 3 mm. riuscimmo a contare talora fino 20-25 cellule in scissione indiretta. Queste cellule spiccano, oltre che per particolarità del nucleo, per essere di forma sferica od ovale, e per avere un protoplasma chiaro, omogeneo, piuttosto splendente. Per queste particolarità richiamano l'attenzione dello osservatore ed appaiono facilmente anche nei preparati colorati semplicemente coll'ematossilina. Alcune si distinguono anche pel diametro un po' maggiore di quello delle cellule in riposo. Ma nel giudicare di questo bisogna andar cauti, perchè, pei caratteri dianzi accennati del protoplasma, le cellule in scissione sogliono sembrare più grandi delle cellule in riposo di eguale grandezza, che stanno compresse l'una contro l'altra ed hanno limiti non sempre ben definiti. Così, p. es., la mitosi disegnata nella Fig. 10 ci sembrava assai grande, ma, fattane la misura, trovammo che essa era lunga μ 17,5,

larga μ 11; aveva cioè diametro presso a poco uguale a quello delle più grosse cellule in riposo. — La Fig. 10 ci mostra eziandio l'apparenza di striatura irregolarmente concentrica che presenta il protoplasma delle cellule in riposo di pancreas di coniglio, indurito nell'alcool e conservato in vernice Damar. Non tenemmo dietro, però, a questa particolarità di struttura, e non ne studiammo i rapporti colla striatura longitudinale, che, come è noto, presenta la parte esterna del protoplasma di questi elementi. —

Prima di lasciare il pancreas reputiamo opportuno di notare, che abbiamo diretto la nostra attenzione anche a quelli ammassi cellulari che, nei preparati colorati col carmino, si distinguono facilmente anche a piccolo ingrandimento perchè il loro protoplasma non si colora, e che vennero primamente descritti nel pancreas da Langerhans e poi designati da Kühne e Lea col nome di *intertubulärer Zellenhaufen*.

Nell'animale adulto noi non trovammo mai in tali ammassi cellulari alcun elemento in cariocinesi. Questi elementi in scissione, invece, ve li trovammo non rari negli animali neonati, e tra essi specialmente nella cavia.

Noi non possiamo dire alcunchè sulla natura di questi elementi. Recentemente Lewaschew (1) ritenne che l'apparenza di questi gruppi cellulari dipendesse da « eine bisher unbeachtete Art der Veränderung der Pankreaszellen bei der Absonderung, welche unter besondern Umständen eintritt ». Secondo lui, « bei der gewöhnlichen normalen Secretion tritt diese Veränderung nur ganz vereinzelt auf ». Essa, invece, ha luogo più estesamente, in modo da interessare interi gruppi cellulari « wenn die secretorische Thätigkeit der Zelle während einer langen Zeit mittelst eines gewissen beeinflussenden Momentes bis zu einem maximalen Grade gesteigert ist, oder wenn ihre Vitalität in Folge irgend welcher Ursachen schon vordem gesunken ist ». Senza voler dare un giudizio su tale opinione, non ci sembra però facile met-

(1) Lewaschew, l. c.

tere d'accordo la supposizione, che l'alterazione sia dovuta ad un eccesso di attività funzionale, col fatto, che tali gruppi cellulari noi li trovammo numerosi e ben sviluppati anche in feti di cavia della lunghezza di 7-8-11 cm. (misurati dalla radice della coda alla punta del muso). — In questi feti le cellule dei detti gruppi sono assai simili a quelle dell'adulto, ma se ne differenziano per questo che hanno il protoplasma più granuloso e posseggono quindi contorni più spiccati. È superfluo aggiungere che fra questi elementi anche negli embrioni ne trovammo buon numero in cariocinesi.

PROSTATA.

Non abbiamo studiata la prostata che in una sola specie animale, nel cane; di questa abbiamo esaminati 5 individui, tutti adulti. Le sezioni furono colorite col metodo jodo-cromico o coll'ematossilina.

Su sezioni molto sottili ci fu facile di constatare che gli insaccamenti ghiandolari sono rivestiti da un unico strato di alte cellule cilindriche. Stante l'irregolarità di forma di questi insaccamenti ghiandolari, non di rado lo strato epiteliare è tagliato obbliquamente, ed allora sembra che l'epitelio sia a più strati (Fig. 11), il che spiega come da alcuni sia stato ammesso nella prostata un epitelio costituito da due strati cellulari.

Ad onta che l'epitelio sia semplice, i suoi elementi si rinnovano anche nell'animale adulto. Infatti qua e là vi si osservano delle cellule contenenti nuclei in cariocinesi (Fig. 11). La quantità delle mitosi varia assai da un animale all'altro. In alcuni è assai difficile di vederne qualcuna; in altri, una sezione di pochi millimetri quadrati di area può presentarne 15-20 ed anche più. La posizione dei nuclei in mitosi non è costante; infatti, benchè in molti casi essi siano un po' più all'interno dei nuclei in riposo, tuttavia se ne possono osservare di quelli che stanno nascosti proprio nell'estremità d'impianto delle cellule. — Di passaggio noteremo, che in due cani

in cui avevamo praticata un'iniezione di pilocarpina e che avevamo uccisi rispettivamente dopo 2 e 6 ore, non abbiamo avvertito alcun aumento nelle mitosi dell'epitelio della prostata.

GHIANDOLA LAGRIMALE.

Nella ghiandola *in via di accrescimento* (feto a termine e neonato di cavia, e feto a termine di cane) le mitosi sono molto numerose.

Nell'animale *adulto* le trovammo mancare, per quanto ripetessimo le nostre osservazioni.

Noteremo di passaggio che trovammo mancanti le mitosi anche nella ghiandola harderiana adulta di coniglio.

GHIANDOLE SEBACEE.

L'*accrescimento* di queste ghiandole fu da noi studiato nel condotto uditorio esterno di feto a termine, e di neonato di cavia e di coniglio, e sempre riscontrammo farsi per la via della cariocinesi. — In tale periodo di sviluppo le mitosi sono sempre numerose.

Per lo studio delle ghiandole *adulte* ci servimmo tanto del condotto uditivo esterno del cane, quanto di pezzi di pelle sana di uomo esportati insieme a tumori (es., pelle sana senza alcuna traccia d'infiltrazione cellulare, tanto di scroto in seguito ad asportazione del testicolo per sarcoma, quanto di labbro ad una sufficiente distanza da nodi di cancroide). — Or bene, trovammo le mitosi molto scarse nel cane, non così scarse nell'uomo. In questo non di rado si vedono dei sacchi ghiandolari con 1-2 mitosi (1), ma viceversa poi si possono vedere di seguito parecchie sezioni di sacchi ghiandolari che

(1) Nel tener conto di questi numeri si deve aver presente che, trattandosi qui di insaccamenti ghiandolari *voluminosi*, quando si parla di *sacco ghiandolare*, s'intende sempre soltanto quella piccolissima porzione del sacco che è compresa nella fettuccia di tessuto che costituisce il preparato microscopico.

non presentano alcun elemento in scissione. — Nel labbro le mitosi le trovammo più numerose che nello scroto. Un fatto che notiamo, e che del resto era facile a presupporsi, relativo alla disposizione delle mitosi, si è che sempre le osservammo alla periferia delle ghiandole, come mostra la Fig. 12.

GHIANDOLA MAMMARIA.

Ben poco si sa di preciso intorno al modo di produzione degli elementi della ghiandola mammaria, tanto che ancor nel 1882 Talma (1), studiando lo sviluppo degli elementi di questa ghiandola tanto negli animali giovani (specialmente conigli), quanto nei gravidi, non accenna d'aver osservato fatti di moltiplicazione degli epiteli preesistenti, e ritiene che « die « secretorischen Zellen der Brustdrüse sich, wenigstens zum « Theil, aus Bindegewebszellen entwickeln ». Queste ultime poi egli è « geneigt auf farblosen Blutzellen zurückzuführen ». — In un lavoro anche recente Säfftigen (2) scrive di aver trovato rare figure cariocinetiche nella ghiandola mammaria di animali gravidi e lattanti. Ma la descrizione e le figure che ne dà rendono assai dubbio che egli abbia veramente avuto sott'occhio delle mitosi.

Mammaria durante la gravidanza.

Per la mammaria non abbiamo avuto bisogno di ricorrere ai neonati o ai feti per accertare che la moltiplicazione delle cellule ghiandolari vi ha luogo per cariocinesi. Infatti, è notorio che, ad *organismo completamente sviluppato*, durante ogni gravidanza la ghiandola presenta un notevole accrescimento, sicchè era da attendersi che lo studio di essa in questo periodo dovesse darci quei risultati che le altre ghiandole non

---

(1) Talma, *Arch. f. mikr. Anatomie*, 1882, Vol. XX, p. 145.
(2) Säfftigen, *Bull. de l'Académie des Sciences de St-Pétersbourg*, XXVIII, p. 78.

presentano che durante il periodo di accrescimento dell'organismo di cui fanno parte.

La nostra supposizione ebbe ben presto una piena conferma. Nelle ghiandole di animali gravidi trovammo sempre una ricchissima produzione cellulare per cariocinesi. Questo fatto lo abbiamo accertato nel cane, coniglio, gatto, topo e cavia. Riguardo a quest'ultima è da notare che, esaminando le ghiandole nell'animale gravido, può succedere che la ghiandola si trovi già piena di latte, e che vi scarseggino o manchino gli elementi in mitosi. Ciò non deve far meraviglia, giacchè tali animali sogliono passare da una gravidanza all'altra senza interruzione, sicchè non c'è tempo sufficiente perchè la ghiandola, finito l'allattamento, subisca un processo di involuzione, per poi passare ad una nuova evoluzione in una seconda gravidanza. La ghiandola, nell'intervallo fra l'un parto e l'altro, si mantiene in un continuo stato di funzionalità, e così non ha bisogno di prepararsi ad un secondo o ad un terzo allattamento colla produzione di nuove cellule. Per esser sicuri quindi di trovar le mitosi, convien scegliere cavie gravide che da tempo non abbiano avuti figli; in questo caso le trovammo così numerose come negli altri animali.

Nella gravidanza, l'attività formativa delle cellule si sviluppa assai presto. In una gatta che aveva feti lunghi soltanto 15 millim., la cui mammella macroscopicamente non si sarebbe riconosciuta come già arrivata ad uno stadio di attività, trovammo quanto segue: le vescicole ghiandolari (Figura 13) sono ancora assai scarse ed i lobuli che esse costituiscono si mantengono separati l'uno dall'altro da larghe zone connettive; nei fasci connettivi buon numero di leucociti piccoli, mononucleati, come si osservano nella ghiandola funzionante, e fra essi delle cellule più grosse, poliedriche o fusiformi, cariche di pigmento giallo. I piccoli dotti ghiandolari e le loro vescicole sono ancora tappezzati da almeno due strati di cellule ghiandolari. Fra queste ultime, non di rado si scorgono delle mitosi; anzi, nei punti bene imbibiti è facile vedere dei gruppi di vescicole in cui quasi ciascuna di

queste ha una mitosi. È da notare di passaggio, poi, che fra le cellule ghiandolari si trovano talora degli elementi grossi, carichi di pigmento giallo, in tutto simili a quelli che trovansi nel connettivo.

La mitosi continua anche nei periodi più avanzati della gravidanza. Nel cane, nel coniglio, nel gatto, nel topo e nella cavia ebbimo occasione di studiare più volte la ghiandola quando già quest'ultima presentava i dotti e le vescicole distese dal colostro, compresse l'una contro l'altra e separate l'una dall'altra da sottili strati connettivi, e sempre ci vedemmo delle *numerose mitosi*, tanto nell'epitelio tappezzante le vescicole quanto in quello dei piccoli e grossi condotti escretori. La Fig. 14 rappresenta appunto un piccolo dotto ed una vescicola tolti da una coniglia gravida con feti della lunghezza di 43 millim.; vi si vedono tre belle mitosi.

Noteremo di passaggio, che nella mammaria tanto dell'animale gravido quanto dell'animale allattante, lo stroma contiene molte cellule connettive rotonde e poliedriche. Or bene, anche in queste, ma raramente, trovammo figure cariocinetiche.

Mammaria durante l'allattamento.

Negli animali in corso di allattamento che noi abbiamo esaminati (cavia, gatto, coniglio) le cellule in cariocinesi sono *estremamente rare*. Questo diminuire del processo di scissione non ha luogo che dopo il parto. Infatti, negli animali che han partorito appena da *qualche giorno*, si trova ancora nelle vescicole un certo numero di mitosi, il quale va poi rapidamente diminuendo.

Riguardo alla grande scarsezza di mitosi nell'animale allattante, da noi accennato già nella nostra prima Comunicazione, essa trovò una conferma recente negli studi di Nissen (1), fatti sotto la direzione di Heidenhain. — Dove invece noi

(1) Nissen, *Arch. f. mikrosk. Anatomie*, 1886, Vol. XXVI, p. 337.

non andiamo d'accordo con questo osservatore e con **Heidenhain**, si è riguardo alla stabilità dei nuclei durante il periodo di allattamento.

Nissen (l. c.), confermando un'opinione già ammessa antecedentemente da **Heidenhain**, ritiene, che, durante l'allattamento, i nuclei delle cellule ghiandolari continuamente si moltiplichino (probabilmente per scissione diretta), e successivamente degenerino, si distacchino dalla cellula che li ha prodotti, e si distruggano nel lume della vescicola ghiandolare. A questo modo, mescolandosi agli altri elementi del latte, fornirebbero a quest'ultimo quella nucleo-albumina che **Lubawin** e **Hammarsten** vi hanno dimostrato.

Heidenhain e **Nissen** appoggiano questa loro opinione al diverso aspetto che presentano le cellule ghiandolari nelle vescicole degli animali allattanti. In alcune di esse, infatti, le cellule sono molto allungate, sporgono assai dentro il lume della vescicola, e contengono 1-3 nuclei e più. Di questi nuclei, quello che sta più all'interno presenta spesso una particolare degenerazione, ed inoltre si circonda di un velamento protoplasmatico nettamente limitato verso il restante protoplasma cellulare. Ne risultano così dei *globetti* (Fig. 15) che si staccano dalla cellula e, rimasti liberi nel lume della vescicola, vi si distruggono. In altre vescicole, invece, le cellule sono fortemente appiattite e non contengono che un nucleo solo. Il lume della vescicola è occupato da sostanza coagulata, nella quale si trovano dei nuclei in via di distruzione.

Questa differenza fra le cellule ghiandolari viene spiegata come segue: « Die an dem Innenende der Zelle liegenden « Kerne lösen sich, umgebem von einer Portion Protoplasma, « von den Epithelzellen los. Die Kerne gehen schon in den « Zellen selbst — was das seltenere ist — oder in Lumen « der Alveolen einen eigenthümlichen Zerfallsprocess ein, « der darin besteht, dass die normale Kernstructur verloren « geht, das Chromatin sich in einzelnen Segmenten an die « Peripherie anlagert, die Segmente auseinander fallen, und

« in Gerinnsel sich auflösen. Es findet also bei der Milchsekretion eine Zerstörung von Kernen statt. Durch diesen Zerfall der Kerne kommt das Nuclein in das Secret. wo es dann wohl zur Bildung des Caseins verwendet wird ».

Una delle pricipali ragioni per le quali noi non possiamo ammettere questa distruzione continua di nuclei nella mammaria di animale allattante è questa, che noi non troviamo in tal ghiandola alcuna traccia di quella attiva produzione di nuclei che dovrebbe pur compensare quei nuclei che, secondo Nissen, vanno perduti. Noi abbiamo, anzi, notato, che la moltiplicazione dei nuclei, che è così attiva nella gravidanza, cessa appunto al principio dell'allattamento. — È ben vero che Nissen parla della possibilità di una scissione diretta dei nuclei; ma, innanzi tutto, ci sembra improbabile (e finora non venne dimostrato per nessun altro elemento dell'organismo) che degli elementi, che si moltiplicano durante un certo periodo per mezzo di un determinato processo di scissione, subito dopo continuino a moltiplicarsi per un processo tutt'affatto diverso; ed, inoltre, dobbiamo pur aggiungere che, ad onta delle numerose osservazioni da noi fatte in proposito, non ci è occorso mai di scorgere nei nuclei delle cellule della ghiandola mammaria quelle forme che vennero finora considerate come rappresentanti della scissione diretta; e neppure abbiamo osservato delle figure che ricordassero quelle che Masanori Ogata (1) descrisse come indicanti un rinnovamento dei nuclei nelle cellule pancreatiche.

La differenza di *forma* delle cellule e di *numero* dei nuclei trovantisi nei diversi alveoli della ghiandola, che da Heidenhain e Nissen vengono addotti a sostegno della loro opinione, si spiegano, secondo noi, in modo più conforme al vero, considerandoli come dipendenti, più che da altro, dal diverso grado di riempimento del lume dell'alveolo, e quindi dalla diversa distensione delle pareti di quest'ultimo. È na-

(1) Masanori Ogata, *Arch. f. Anat. und Phys.*, Phys. Abth., 1883, p. 405.

turale, infatti, che, quando l'alveolo è piccolo, le cellule che lo tappezzano debbano protendersi nel suo lume ed assumere una forma allungata; a questo modo, i nuclei dovranno disporsi in direzione raggiata. Quando, invece, gli alveoli sono molto distesi e quindi le loro pareti aumentate di molto di superficie, le cellule dovranno assumere una forma appiattita, e, se esse contengono due o più nuclei, questi dovranno disporsi parallelamente alla superficie dell'alveolo, sicchè, praticando una sezione dell'alveolo, le cellule epiteliali viste di coltello sembreranno contenere un nucleo solo.

È ben vero che Heidenhain, prevedendo già questa obbiezione, la combattè asserendo che la forma delle cellule non è dipendente dal grado di distensione degli alveoli, « denn man « findet unter Umständem in Alveolen von sehr grossem Umfange sehr hohes, und in Alveolen von geringem Umfange « niedriges Epithel, ja sogar mitunter in derselben Alveole « das Epithel an der einen Stelle hoch, au der andern niedrig. Natürlich muss man bei solchen Vergleichungen den « äussern Umfang der Alveolen und nicht die Weite ihres « lumens berücksichtigen; die letztere wird begreiflicher « Weise um so geringer, je höher die Zellen ». — Ma a questo riguardo le nostre osservazioni non concordano con le sue, poichè nelle non poche ghiandole che noi abbiamo esaminate a questo scopo (coniglio, cavia, gatto), noi abbiamo sempre trovato coincidere, da una parte, vescicole dilatate ed epitelio piatto, dall'altro vescicole strette ed epitelio allungato. Le differenze non si possono facilmente esprimere a numeri a cagione della grande variabilità di diametro delle singole vescicole, e per la loro forma spesso irregolare, ma è facile dimostrarle col disegno. Nell'incisione qui annessa noi presentiamo il disegno di porzione di due acini di mammaria di una gatta che allattava da 5 giorni. Notiamo di passaggio che la ghiandola del gatto è, fra le ghiandole degli animali da noi esaminati, quella in cui la differenza è più spiccata. È evidente che le vescicole del lobulo B sono più piccole di quelle del lobulo A. Ora, in questo

ultimo le vescicole erano piene di latte e le cellule fortemente appiattite, mentre nell'altro si avevano le condizioni opposte. Non sarà inutile aggiungere, che i due lobuli erano l'uno vicino all'altro nella stessa sezione microscopica, e che i

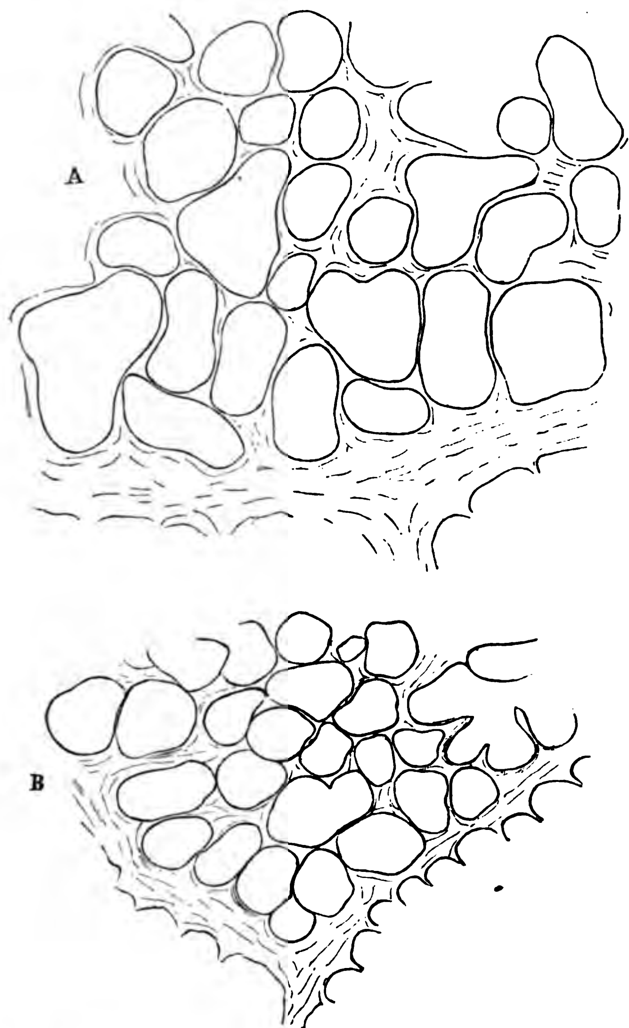


Fig. 1 — Mammaria di gatta sgravata da 5 giorni: A, Lobulo disteso da latte. — B, Lobulo non disteso.

disegni vennero presi colla camera lucida, seguendo colla matita il contorno dell'alveolo (non già del suo lume).

Una differenza egualmente evidente si nota quando, osservando alveoli a diversi gradi di distensione, si consideri il diametro della sezione ottica delle cellule epiteliali che li tappezzano. L'annessa incisione ci presenta le cellule epiteliali

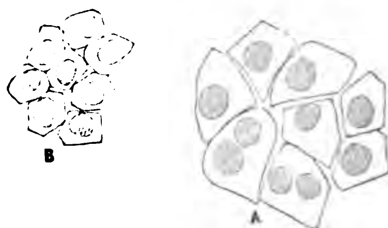


Fig. 2. — A, Epitelio del lobulo A della figura antecedente. — B, Epitelio del lobulo B.

della stessa ghiandola disegnate colla camera lucida ad eguale ingrandimento. Non abbiamo bisogno di dire che le cellule di A appartenevano ad un alveolo fortemente disteso, e quelle di B ad un alveolo in condizioni opposte. Due delle cellule disegnate in A hanno due nuclei.

Del resto, noi non vogliamo ascrivere soltanto a questo momento meccanico l'ingrandimento che presentano gli alveoli quando sono pieni di latte. C'è da fare un'altra considerazione: nella secrezione del latte le cellule ghiandolari versano nel lume dell'alveolo i globuli adiposi ed altre sostanze albuminose e non albuminose da cui è disteso il loro protoplasma (1). Il loro corpo quindi deve impicciolire, e tale impicciolimento, aggiunto alla distensione prodotta dall'allargamento della vescicola ghiandolare, vale a spiegare le

(1) Nella cavia si vede assai bene come le cellule ghiandolari emettano dalla loro superficie libera delle gocciole di sostanza albuminosa ialina, che esse versano nel lume delle vescicole, ove le gocciole stesse si sciolgono nel liquido secreto. Nella Fig. 19 diamo la figura di tali cellule, avvertendo che, per vederle, i pezzi di ghiandola devono indurirsi in alcool, giacchè col liquido di Flemming le gocciole scompaiono.

modificazioni che si riscontrano nell'epitelio vescicolare, senza bisogno di ricorrere a quella distruzione parziale del protoplasma che è ammessa da Heidenhain. —

Non ci sembra neppure che la descrizione e l'interpretazione che Nissen dà dei globi da lui trovati nell'epitelio mammario corrisponda precisamente al vero.

Come più sopra dicemmo, egli considera questi globi come costituiti da uno strato di protoplasma circondante un nucleo in via di *cromatolisi*.

I risultati delle nostre ricerche (istituite specialmente sulle cavie, perchè in questi animali le cellule della mammaria sono grandi e ben delimitate, sicchè meglio si possono studiare le modificazioni che hanno luogo nel loro interno), conducono invece a conclusioni assai diverse (1). Infatti, è bensì vero che si scorgono dei globi che sono, per forma e per presenza di granuli cromatici, assai simili a nuclei, sicchè si inclinerebbe a credere che siano una modificazione di questi ultimi. Ma se si paragonano fra loro molti globi, appare l'insussistenza di questa ipotesi. S'incontrano globi di svariatissima grandezza. Fra essi, alcuni sono più grossi (fin del doppio) dei nuclei normali, e questi si potrebbero facilmente spiegare ammettendo che i nuclei, degenerando, si ipertrofizzino. Ma dall'altra parte, si trova una notevole quantità di globi che sono più piccoli dei nuclei normali (Fig. 15, *a*, *b*), e fra essi si scende a globetti così minuti, del diametro di 1-2 μ, che non si potrebbe qualificarli che come granuli. Si noti, poi, che questi globi più piccoli dei nuclei, ora contengono pezzetti di sostanza cromatica, *ora ne sono perfettamente privi*, ciò che del resto si osserva, benchè più di rado, anche nei globi grossi. Ciò posto, volendo abbozzare un'ipotesi sull'origine

(1) Noi abbiamo esaminate le ghiandole indurendole nell'alcool, o, più spesso, nel liquido osmio-cromo-acetico di Flemming, includendole in paraffina e tagliandone col microtomo delle sezioni di 5 e di 10 μ di spessore. Le sezioni, sciolta la paraffina colla trementina, vennero colorate, come fece Nissen, colla saffranina, oppure successivamente con vesuvina e fucsina, o con vesuvina e genziana-violetto, e chiuse, finalmente, in vernice Damar.

dei globi, si dovrebbe ammettere, che essi cominciano sotto forma di minutissimi granuli nel protoplasma cellulare, e che, progredendo, coll'ingrossare acquistano di solito un po' di sostanza cromatica. — Qualcuno, notando in alcune cellule parecchi piccoli globi, potrebbe credere che la loro picciolezza dipenda da ciò, che derivano tutti da un unico nucleo disaggregatosi. Ma contro questa opinione sta il fatto, che si osservano frequenti delle cellule provviste dei proprii due nuclei, e che contengono *un unico piccolo globo;* ed inoltre non si riscontrano mai dei globi che, per la forma, si dimostrino in via di disgregarsi. — Ammettendo che i globi non provengano da una trasformazione del nucleo, noi non neghiamo che qualche parte del nucleo possa cooperare alla loro formazione. La massa del globo proviene naturalmente da una elaborazione del protoplasma, ma potrebbe darsi che la sostanza cromatica venisse formata dal nucleo con un processo analogo a quello con cui si fanno i *Nebenkerne*. Ad ogni modo, il nucleo, pur fornendo questa sostanza, non si distrugge, ed è appunto ciò che ci importava di assodare.

Prima di lasciare questo argomento dei globi accenneremo a due loro particolarità. La 1ª è questa: che quando vengono esaminati a fresco, sono più granulosi che non nei preparati induriti; la 2ª, che i globi, e grossi e piccoli, presentano spesso dei vacuoli, e che non di raro la sostanza cromatica è disposta sotto forma di due mezzelune ai poli opposti di un vacuolo (Fig. 15, *c*). Sono appunto questi vacuoli provvisti di sostanza cromatica che Nissen considerò come nuclei degenerati; mentre la sostanza del globo che li circonda venne da lui considerata come uno strato di protoplasma differenziato. —

Non abbiamo poi trovato un rapporto costante tra il numero dei globi e l'attività funzionale della ghiandola. Infatti, avendo preso in esame comparativo le ghiandole di alcuni animali (cavie) allattanti parecchi piccoli a cui era stata tolta ogni altra maniera di nutrimento, trovammo che di queste ghiandole, che pure dovevano essere tutte del pari in istato

di grande attività funzionale, alcune erano ricche, altre, invece, povere di globi (1). —

Per ultimo, ci piace di far cenno di una particolarità di struttura che osservammo nelle cellule epiteliche delle vescicole mammarie della cavia. Il protoplasma di queste cellule non è, come suol essere nelle altre ghiandole, granuloso o reticolare; appare di struttura irregolarmente lamellare. Ciò riesce più evidente in quella metà della cellula che guarda verso la membrana propria della vescicola. Le lamelle sono sottili, sinuose e stanno impiantate verticalmente sulla parete delle vescicole, val quanto dire, sono disposte in senso raggiato rispetto al centro della vescicola cui appartengono. Non ci pare che questa struttura lamellare sia un prodotto artificiale di preparazione, poichè l'osservammo nelle ghiandole indurite tanto coll'alcool, quanto colla miscela di Flemming o col liquido di Müller. — Ci riserbiamo d'indagare come si comportino, a questo riguardo, le ghiandole di altri animali.

Mammaria dopo l'allattamento.

Esaminando la ghiandola alcuni giorni dopo cessato l'allattamento, si vede che le mitosi nell'epitelio o mancano o sono straordinariamente rare. Ciò si accorda col fatto, che in questo periodo la ghiandola subisce un processo involutivo,

(1) Questi risultati ci vennero pienamente confermati dall'esame fatto della mammaria di tre *vacche*, due delle quali davano latte da molti mesi, l'altra da 10 mesi precisi. Le ghiandole erano enormemente distese dal latte; nondimeno, per quanto ripetessimo le indagini, non potemmo mai constatare nè *figure di scissione indiretta o diretta dei nuclei*, nè *presenza nelle cellule ghiandolari o nel lume delle vescicole dei suddetti globi*. Queste osservazioni hanno speciale importanza per la questione che ci occupa, poichè in queste vacche l'attività funzionale datava da parecchi mesi. Negli altri animali osservati da noi e in quelli di Nissen l'allattamento datava da pochi giorni, e quindi in essi non è facile escludere l'obbiezione, che la presenza dei globi fosse dovuta a processi secondari accompagnanti lo stabilirsi della secrezione e *non essenziali alla secrezione stessa*.

che la riconduce a quella costituzione che essa ha normalmente allo stato di riposo.

Indipendentemente, però, dal processo cariocinetico, il contenuto delle vescicole ghiandolari (da noi studiate specialmente nella cavia) presenta alcune particolarità sulle quali ci intratterremo brevemente perchè non le crediamo ancora descritte.

Esaminando sezioni di ghiandole indurite in alcool o nel liquido di Flemming, si vede che nel lume delle vescicole, oltre ad ammassi granulari, a gocciole libere di grasso, a leucociti e ad ammassi di una sostanza piuttosto omogenea e pallida, di aspetto colloideo, si scorgono spesso delle *grandi cellule* (Fig. 16), nettamente distinte da quelle dell'epitelio alveolare. Nel lume di una vescicola ora non ve n'ha che una, ora due, quattro ed anche più. Esse hanno il diametro di 20-30 μ e più, presentano, nei preparati induriti e conservati in Damar, forma poliedrica, e lasciano scorgere parecchi sottili prolungamenti, talora ramificati, che partono dalla loro periferia e si dirigono verso la periferia della vescicola. Nel loro protoplasma granuloso si notano un nucleo ovale e parecchi vacuoli, dei quali alcuni, come vedremo, contenevano delle goccioline adipose che vennero disciolte dai liquidi (cloroformio, trementina, ecc.), per cui passò il preparato prima dell'esame (1).

La natura del contenuto alveolare, e specialmente delle grandi cellule, diventa meglio palese quando si esaminino delle dilacerazioni fatte sul tessuto fresco, come è disegnato nella Fig. 17, adoperando per liquido d'aggiunta una soluzione 0,70 % di cloruro sodico leggermente colorata con picrocarmino. In questi preparati, frammezzo a piccoli granuli e a vario numero di cellule ghiandolari (*a*) o di loro nuclei liberi, si scorgono numerose le concrezioni suaccennate, di

(1) Durante la stampa del presente lavoro ebbimo occasione di esaminare anche la mammaria di una *vacca* che non dava più latte da un mese. Anche in essa trovammo numerose queste grandi cellule, e in talune di esse potemmo osservare il nucleo in mitosi.

aspetto colloideo (*b*), incolore, di grandezza svariata da pochi μ a 100 e più μ, tondeggianti, cilindriche o affatto irregolari, contenenti spesso grande o piccol numero di goccioline adipose (*c*). La sostanza che le costituisce si colora in rosso col picrocarmino, e resiste abbastanza bene al forte acido acetico, che la fa solo leggermente impallidire. Veggonsi, inoltre, abbastanza numerose anche le grandi cellule summenzionate, le quali ora, trovandosi libere nel liquido, hanno assunto forma tondeggiante od ovale (Fig. 18), e contengono, oltre al nucleo, numero vario, talora grande, di goccioline adipose ed anche alcuni vacuoli pieni di liquido trasparente.

Quando queste cellule vengano esaminate nella soluzione di cloruro sodico senza aggiunta di picrocarmino, e il preparato venga tenuto ad una temperatura di 38-40° Centig., si osserva un fatto interessante. Il loro protoplasma è vivacemente contrattile, e questa sua proprietà si manifesta tanto con una modificazione continua della forma del corpo cellulare, quanto colla emissione rapida e la retrazione di prolungamenti appiattiti, laminari, pallidissimi (Fig. 18). A cagione del loro appiattimento questi prolungamenti appaiono ora larghi, ora filiformi, a seconda che sono visti di piatto o di coltello.

La contrattilità ed il contenuto di queste cellule permettono di concludere, che esse sono organi cellulari di riassorbimento, che sono, cioè, destinate a distruggere quanto di granuli, specialmente adiposi, rimane non adoperato nel lume delle vescicole ghiandolari. Entrano, adunque, in una stessa categoria colle cellule contenenti globuli rossi e pimmento sanguigno, le quali si trovano normalmente nella milza e nel midollo delle ossa, colle cellule globulifere che si trovano al dintorno degli stravasi sanguigni, colle cellule contenenti globuli di pus in via di distruzione, le quali si trovano in molti ascessi (1) e così via.

---

(1) Bizzozero, *Gazzetta medica lombarda*, 1871 e 1872. — *Wien. Jahrb.*, 1872, p. 160.

IV.

Quando si vogliano riassumere i risultati ottenuti in questi nostri studi, si può dire che le ghiandole secernenti sono da dividere in due gruppi: in quelle in cui la rigenerazione degli elementi è molto attiva e in quelle in cui essa è scarsa e forse nulla. È da notare, però, che questa separazione non è netta, poichè ci sono delle ghiandole che, sotto questo punto di vista, si possono considerare come stadi di passaggio da un gruppo all'altro. C'è poi una ghiandola, la mammaria, che entra nei due gruppi ad un tempo: nel 1° quando essa si considera durante la gravidanza, nel 2° quand'essa è fuori di questo periodo.

Appartengono al primo gruppo le ghiandole sebacee, le fossette mucipare della mucosa gastrica, le ghiandole di Galeati dell'intestino e le ghiandole uterine; al secondo tutte le altre.

Le ghiandole del 1° gruppo hanno questo di comune, di fronte a quelle del 2°, che in esse le *cellule ghiandolari sono meno differenziate, conservano meglio i caratteri dell'epitelio di rivestimento da cui ebbero origine*, ed è forse per ciò che, insieme agli altri caratteri, hanno serbata anche un'attiva facoltà di moltiplicazione per cariocinesi.

Per le *ghiandole sebacee* ciò è evidentissimo. Noi vediamo le cellule giovani della periferia dell'alveolo che, man mano s'avvicinano al centro, ingrossano e producono nel proprio protoplasma quelle gocciole di sostanza grassa, che lasceranno poi libere nel condotto escretore sotto forma di secreto sebaceo. Abbiamo qui un'evoluzione graduata delle cellule, che può paragonarsi all'evoluzione cornea di quell'epidermide, da cui le ghiandole sebacee ebbero primitivamente origine. — Si noterà forse che il numero delle mitosi da noi trovate nelle ghiandole sebacee non è così grande come a prima giunta potrebbe aspettarsi da un organo la cui secrezione consiste in un vero disfacimento cellulare. Ma nello studiare il rapporto fra l'attività di rigenerazione degli elementi ghian-

dolari e la loro funzionalità non è solo da considerare il numero delle mitosi, ma sì ancora la quantità del materiale prodotto della ghiandola. Non si potrebbe, ad esempio, attribuire a disfacimento cellulare la secrezione di un organo che desse un secreto *copioso*, e, per contro, presentasse nei suoi elementi *poche* scissioni. Ma, com'è noto, le ghiandole sebacee sono in condizioni ben diverse, poichè il loro secreto è scarsissimo.

Quanto all'epitelio delle *fossette gastriche*, esso si può considerare addirittura come parte dell'epitelio di rivestimento dello stomaco. Anzi, considerando che l'epitelio della superficie libera ha il corpo cellulare più spiccatamente mucoso, mentre quello delle fossette presenta più evidente il carattere protoplasmatico, e che nel primo non si trovano elementi in cariocinesi, mentre questi sono numerosi nel secondo, si viene indotti ad ammettere, che il focolaio di rigenerazione dell'epitelio gastrico abbia sede nei vestiboli ghiandolari, e che le cellule protoplasmatiche neoprodotte, nel tempo stesso che, per compiere la loro funzione, producono nel proprio protoplasma della sostanza mucosa, vadano anche spostandosi, ed arrivino così a formar parte dell'epitelio della superficie libera.

Una domanda che, riguardo alla secrezione dell'epitelio muciparo, molti si sono fatta, è questa: quando la cellula si è svuotata della gocciola di muco che ha prodotto nel proprio seno, muore essa e viene eliminata, oppure dura al suo posto e può secernere nuovo muco? I risultati che ci ha dato lo studio della cariocinesi appoggiano la seconda ipotesi. Quando si considera la notevole quantità di muco che vien prodotta dalla mucosa gastrica, se ne deduce facilmente che, se alla produzione di una gocciola di muco corrispondesse la morte di una cellula, l'attività della rigenerazione, o, con altre parole, il numero delle mitosi nell'epitelio delle fossette dovrebbe essere assai più grande di quello che realmente non sia. Stando le cose come sono, si è indotti a ritenere, che l'attività secretoria di una cellula mucipara duri per un certo tempo, e che la morte dell'elemento sia in rapporto colla sua vecchiaia,

non già col fatto che per una prima ed unica volta esso ha prodotto nel proprio seno una gocciola di muco. Lo studio delle mitosi dà così un fondamento più solido a quella conclusione, cui era giunto Stöhr (1) collo studio del diverso aspetto che le cellule presentano nei vari stadi della loro attività secretoria.

Anche l'epitelio delle *ghiandole di Galeati* dell'intestino e delle *ghiandole uterine* si può considerare, pe' suoi caratteri anatomici, come una introflessione con leggiere modificazioni dell'epitelio di rivestimento delle rispettive mucose; ed anche in esso noi troviamo assai frequenti le figure cariocinetiche.

Un differenziamento abbastanza notevole, di fronte all'epitelio di rivestimento, troviamo, invece, nelle *cellule ghiandolari specifiche dello stomaco* (gh. del fondo e gh. piloriche); e in relazione con ciò, noi vediamo fra queste cellule rendersi più scarse le mitosi. A questo riguardo si osservano non piccole differenze da una specie animale all'altra. Così, p. es., nelle ghiandole del fondo la frequenza scema dalla cavia al mus musculus, al cane, al coniglio; nelle ghiandole piloriche scema dalla cavia al coniglio ed al cane.

Nelle altre ghiandole il differenziamento delle cellule secernenti si fa ancora più rilevante, ed, anzi, esso dà luogo a due formazioni diverse: alle vere cellule ghiandolari ed a quelle tappezzanti i condotti escretori. Nel tempo stesso la complicazione dell'organo si fa maggiore, poichè in luogo del breve e semplice insaccamento che rappresentava le ghiandole anzicitate, si formano lunghi tubi più o meno circonvoluti, o numerosi insaccamenti variamente raggruppati intorno a tubuli escretori. — A questo complicarsi della struttura dell'organo noi vediamo andare di pari passo la diminuzione delle mitosi e l'aumento della stabilità delle cellule secernenti. Infatti noi le troviamo scarse nella *prostata* (del cane), scarse pure nel *pancreas* (un po' più numerose nel coniglio), scarsissime o mancanti nelle ghiandole *sudorifere*,

(1) Stöhr, *Würzb. Verhandlungen*, Bd. XV. 1881.

nelle *albuminose* e *mucose semplici* e *composte*, nelle *sudorifere*, nel *fegato*, nel *rene*, nella *ghiandola lagrimale*.

Mentre rimandiamo per le particolarità a quanto più sopra venne esposto trattando delle singole ghiandole, merita qui di essere ricordato quanto abbiamo osservato nella mammaria e nelle ghiandole mucose. Nella *mammaria* abbiamo notato: 1° che l'attivo accrescimento dell'organo, che si manifesta durante ogni gravidanza, ha luogo per un vivace processo di scissione indiretta (Fig. 14) tanto dell'epitelio delle vescicole, quanto di quello dei dotti escretori; 2° che durante l'allattamento non si ha alcun indizio di scissione diretta od indiretta dell'epitelio ghiandolare, sicchè la produzione del latte deve considerarsi indipendente da una distruzione di cellule o di nuclei. Quei certi globi speciali (Fig. 15), che Nissen descrisse nell'epitelio e nel lume delle vescicole, non provengono da una trasformazione di nuclei, *e nemmeno sono necessari alla produzione del latte*, perchè possono mancare in ghiandole attivamente secernenti; 3° che nelle ghiandole in involuzione per cessato allattamento, al riassorbimento del contenuto delle vescicole cooperano certe grosse cellule contrattili che si possono considerare come veri organi unicellulari di riassorbimento (Fig. 16).

Nelle *ghiandole mucose* semplici e composte, noi abbiamo accertato, tanto nell'organo in accrescimento quanto (in vari casi) nell'organo adulto, che sono atti a moltiplicarsi per scissione anche gli elementi ghiandolari ben differenziati, cioè pieni di muco, sicchè non è necessario ricorrere agli elementi protoplasmatici delle lunule di Giannuzzi per spiegare una eventuale rigenerazione cellulare. D'altra parte, però, la grande scarsezza o la mancanza di mitosi nelle ghiandole adulte, anche durante o dopo un periodo di grande attività funzionale, ci fa accettare l'opinione, che quest'ultima non sia legata alla distruzione degli elementi funzionanti.

A questo riguardo, grande è la differenza fra le cellule delle ghiandole mucipare e le cellule mucipare dell'epitelio gastrico. Quelle sono elementi eminentemente stabili, mentre

queste hanno vita di breve durata, come viene dimostrato dalle numerose mitosi che si riscontrano nei vestiboli delle ghiandole gastriche. Ciò si tiene in accordo colle differenze che vennero già da altri notate nella loro struttura e nella costituzione chimica del loro contenuto (1).

Lo studio delle figure cariocinetiche ci ha permesso, così, di penetrare più addentro nella conoscenza dei processi pei quali ha luogo l'accrescimento delle ghiandole, e dell'attività di rigenerazione che posseggono i loro elementi quando l'organo è giunto al suo pieno sviluppo. Noi abbiamo visto che quest'attività è molto diversa a seconda delle ghiandole che si considerano, giacchè in alcune è assai grande, in altre è così piccola che il trovarvi una mitosi è un fatto, diremmo, eccezionale.

È da notare, però, che ciò si riferisce alle condizioni in cui le ghiandole vivono normalmente, poichè, quando queste condizioni mutano, quando si stabiliscono certi stati *patologici*, allora si modifica anche l'attività di rigenerazione, ed essa può diventare attivissima anche in parti ove normalmente non era. Ed anche la conoscenza di questo principio si deve per buona parte allo studio delle mitosi. Si sapeva bensì, prima ancora che si parlasse di cariocinesi, che certi elementi che già normalmente si rigenerano, possono presentare esagerato questo processo in speciali condizioni patologiche. Citeremo gli epiteli di rivestimento e gli elementi del sangue. Ma per altri elementi, e principalmente per gli elementi ghiandolari, non si sapeva proprio nulla, cosicchè era discutibile, p. es., se, superata una nefrite, gli epiteli dei canalicoli oriniferi potessero moltiplicarsi e sostituire quelli andati perduti durante la malattia.

L'opinione stata così strenuamente propugnata da Virchow, che, in seguito ad un'irritazione, ha luogo una viva moltiplicazione degli elementi della parte irritata, aveva

(1) Heidenhain, l. c., p. 93.

perduto molti seguaci sotto l'influenza dei lavori a cui avevano data origine le scoperte di Cohnheim sull'infiammazione. Si combattevano le argomentazioni con cui il grande patologo di Berlino aveva sostenuta la sua tesi, e, venendo alla questione di fatto, si consideravano come accidentalità quelle figure a cifra ∞ dei nuclei, e quei nuclei doppi, che antecedentemente tanti osservatori avevano interpretato come l'espressione di una scissione diretta degli elementi cellulari. Nessuna meraviglia, quindi, se, così stando le cose, Cohnheim, nella 1ª edizione delle sue *Vorlesungen über allgemeine Pathologie* (1877), abbia scritto che: « alle Defecte in « Muskeln und Drüsen lediglich durch *Narbengewebe*, statt « durch Muskel- oder Drüsensubstanz ausgefüllt werden ».

Le figure cariocinetiche, somministrando un criterio sicuro per determinare quando un elemento stia veramente moltiplicandosi per scissione, hanno permesso di risolvere la questione.

Già a quest'ora parecchi osservatori se ne sono occupati, sicchè si può dire che quasi tutte le ghiandole sono state oggetto di questo studio (1). Così Saccozzi vide che la rigenerazione degli epiteli delle ghiandole gastriche ed intestinali si fa più attiva quando si produca un catarro della corrispondente mucosa; Golgi, fino dal 1882, aveva trovato una vivace moltiplicazione per mitosi negli epiteli dei canalicoli del rene tanto nell'ipertrofia compensatoria sperimentale di quest'organo, quanto nelle nefriti dell'uomo; più tardi osservarono lo stesso fatto Nauwerck (2) nell'infiammazione e Baumgarten (3) nella tubercolosi renale; Foà e Rattone ebbero lo stesso risultato negli animali, infiammandone i reni

(1) Pei lavori sottocitati di cui manca l'indicazione bibliografica vedi Bizzozero, « Ueber die Regeneration der Elemente der Gewebe unter pathologischen Bedingungen ». (*Centralblatt. f. d. m. Wissenschaften*, 1886, N. 5).

(2) Nauwerk, « Beitr. z. path. Anat. von Ziegler ». Jena, 1884.

(3) Baumgarten, « Ueber Tuberkel und Tuberkulose ». *Zeitschrift für klin. Med*, Bd. IX und X).

coi traumi e coll'innesto del pneumococco, Di Mattei escidendo parzialmente il parenchima renale, e Podwyssotzki ledendolo meccanicamente. Canalis ottenne numerose mitosi nelle cellule del fegato e dei dotti biliari sia ledendo traumaticamente l'organo, sia occludendo il dotto coledoco (1), e fatti simili osservarono più tardi Baumgarten (l. c.) nella tubercolosi epatica, e Podwyssotzki nelle lesioni meccaniche dell'organo. Figure cariocinetiche più numerose del normale vennero pure trovate dopo traumatismi nelle cellule specifiche delle ghiandole sottomascellari (Canalis, Podwyssotzki), del pancreas (Di Mattei), delle ghiandole di Meibomio (Podwyssotzki), della ghiandola mammaria (Coen, Canalis), e finalmente della prostata (Drogoul) (2). Della esattezza di queste ricerche noi non possiamo dubitare sia pel nome degli osservatori che le hanno fatte, sia anche perchè quelle di Canalis, Di Mattei e Drogoul vennero istituite nel nostro laboratorio.

Noi non intendiamo ora di entrare nella questione se queste mitosi siano la semplice espressione di un processo di rigenerazione, ovvero siano conseguenza diretta dell'irritazione che ha agito sugli elementi delle parti offese. Quello che importa è questo risultato generale, che gli elementi delle ghiandole dei mammiferi, anche allo stato adulto, non soltanto hanno la facoltà di moltiplicarsi per scissione indiretta, ma conservano questa facoltà e la manifestano, anzi, in maggior misura, quando siano posti in certe condizioni patologiche, dando così origine ad una quantità più o meno grande di nuovi elementi. È per questa via che si spiega la rigenerazione del tessuto ghiandolare, ed è anche di ciò che si deve tener conto nel ricercare l'origine degli elementi di tumori che eventualmente si sviluppino nelle ghiandole stesse. Questo è forse *uno* dei momenti che contribuiscono a determinare la frequenza dei tumori in alcuni organi. Fa certamente impressione il fatto,

(1) Occludendo il dotto di Wirsung, notò recentemente lo stesso fatto uno di noi (Vassale) nel pancreas di cane.

(2) Drogoul, *Giorn. dell'Accad. di Med. di Torino*, 1887.

che (se si prescinde dall'epidermide e dall'epitelio stratificato delle mucose, che, del resto, sono abbondantemente forniti di mitosi) la maggiore frequenza del cancro primitivo si nota nelle parti provviste di ghiandole contenenti elementi più atti a moltiplicarsi anche nell'adulto (utero, mammella, tubo gastroenterico), mentre la minor frequenza si nota nelle parti che si trovano in condizioni opposte (pancreas, rene, fegato, gh. salivari, gh. lagrimale, ecc.).

Giugno 1887.

Spiegazione delle Figure.

Le cifre chiuse fra parentesi, poste dopo l'indicazione dell'ingrandimento, corrispondono agli oculari e obbiettivi di un microscopio di Zeiss.

Fig. 1. — Ghiandole del fondo dello stomaco di cavia di 2 giorni: *a*, allo ingrandimento di 130 diam. (2, CC); *b*, 600 d. (3, H, imm.).

Fig. 2. — Porzione interna di due ghiandole del fondo dello stomaco di coniglio adulto. Mitosi nell'epitelio muciparo, 180 d. (3, CC).

Fig. 3. — Porzione del corpo di ghiandola del fondo dello stomaco di cane adulto, 620 d. (3, H, imm.).

Fig. 4. — Sezione trasversa di ghiandola di Galeati adulta dell'ileo di cane ucciso 6 ore dopo il pasto. — Ematossilina, glicerina. — 600 d. (3, H.).

Fig. 5. — Sezione di fegato di gatto nato da 5 giorni, 500 d. (3, E).

Fig. 6. — Cellule epiteliali di canalicoli renali di cavia adulta (sostanza corticale), 600 d. (3, H).

Fig. 7. — Sottomascellare di gatto neonato. — Ematossilina. — 600 d. (3, H).

Fig. 8. — Ghiandola mucipara del palato di gatto neonato. — Ematossilina. — *a*, 300 d. (3, D); *b*, 820 d. (3, $^1/_{15}$ Reich.) — In quest'ultima figura la cellula in scissione stava nella parete superiore dell'alveolo; quindi i nuclei delle cellule in riposo, trovandosi in un piano inferiore, non sono visibili.

Fig. 9. — Ghiandola sierosa della base della lingua di feto di cavia: *m*, muscoli tagliati longitudinalmente; *m'*, muscoli tagliati trasversalmente, 190 d. (3, CC).

Fig. 10. — Pancreas di coniglio adulto, 620 d. (3, H).

Fig. 11. — Prostata di cane, 170 d. (3, CC).

Fig. 12. — Ghiandola sebacea di labbro umano intorno a cancroide. — Ematossilina. — 180 d. (3, CC).

Fig. 13. — Ghiandola mammaria di gatta gravida, con feto della lunghezza di 15 millim. Si scorgono un dotto ghiandolare ed una vescicola con tre figure cariocinetiche, 180 d. (3, CC).

Fig. 14. — Ghiandola mammaria di coniglia gravida con feti della lunghezza di 43 millim. Si scorgono un tratto di dotto escretore ed una vescicola con tre mitosi, 330 d. (3, D).

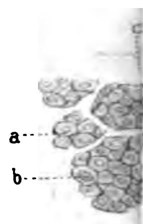
Fig. 15. — Cellule delle vescicole ghiandolari di una mammaria di cavia allattante da 7 giorni: *a*, *b*, cellule viste di fronte; *d*, cellule viste di profilo e applicate contro la membrana propria della vescicola x. Le cellule *a*, *d* contengono (oltre ad uno o due nuclei) un solo globo, il quale, nella cellula *a*, è sprovvisto di sostanza cromatofila; *c*, globi isolati, di diversa grossezza; il più piccolo è sprovvisto di sostanza cromatofila, in 3 altri questa è disposta ai poli di un vacuolo. — Colorazione con vesuvina e genziana o con safranina. — 700 diam. (Obb. $^1/_{12}$, immers. omogenea, camera lucida Oberhauser).

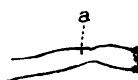
Fig. 16. — Ghiandola mammaria di cavia uccisa 7 giorni dopo averle tolto i piccoli che allattava da 6 giorni. Si scorgono due vescicole contenenti l'una 2, l'altra 4 grandi cellule (fagociti). Nella vescicola più grande si vede anche un leucocito *a*. — Safranina, alcool con acido picrico, Damar. — Ingr. 330 d. (3, D).

Fig. 17. — Dilacerazione a fresco, in cloruro sodico 0,70 $^0/_0$, di ghiandola mammaria di cavia cui era stato sospeso 7 giorni prima l'allattamento, togliendole l'unico piccolo che allattava da 12 giorni: *a*, cellule ghiandolari isolate; *b*, concrezioni colloidee; *c*, piccole concrezioni con granuli di grasso, 300 d. (3, D).

Fig. 18. — Grande cellula contrattile, contenente tre vacuoli e molti granuli di grasso, tolta dalla ghiandola antecedente. La contrattilità si manifestava coi cambiamenti di forma e coll'emissione di prolungamenti ialini lamellari di cui sporgevano quattro quando venne disegnata la figura. 500 d. (3, E).

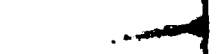
Fig. 19. — Sezione di vescicola ghiandolare di cavia allattante. All'estremità libera delle cellule ghiandolari sporgono delle gocciole albuminose ialine, che stanno per staccarsi e cadere nel lume della vescicola. In basso una goccia si è staccata nei maneggi fatti nell'eseguire il preparato. 700 d. (3, $^1/_{12}$, imm. om.).

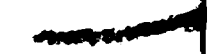






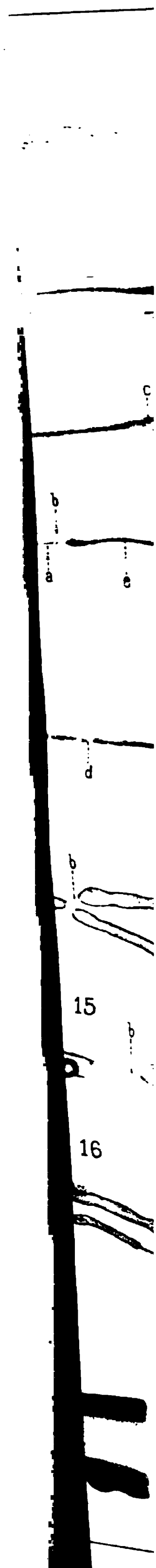




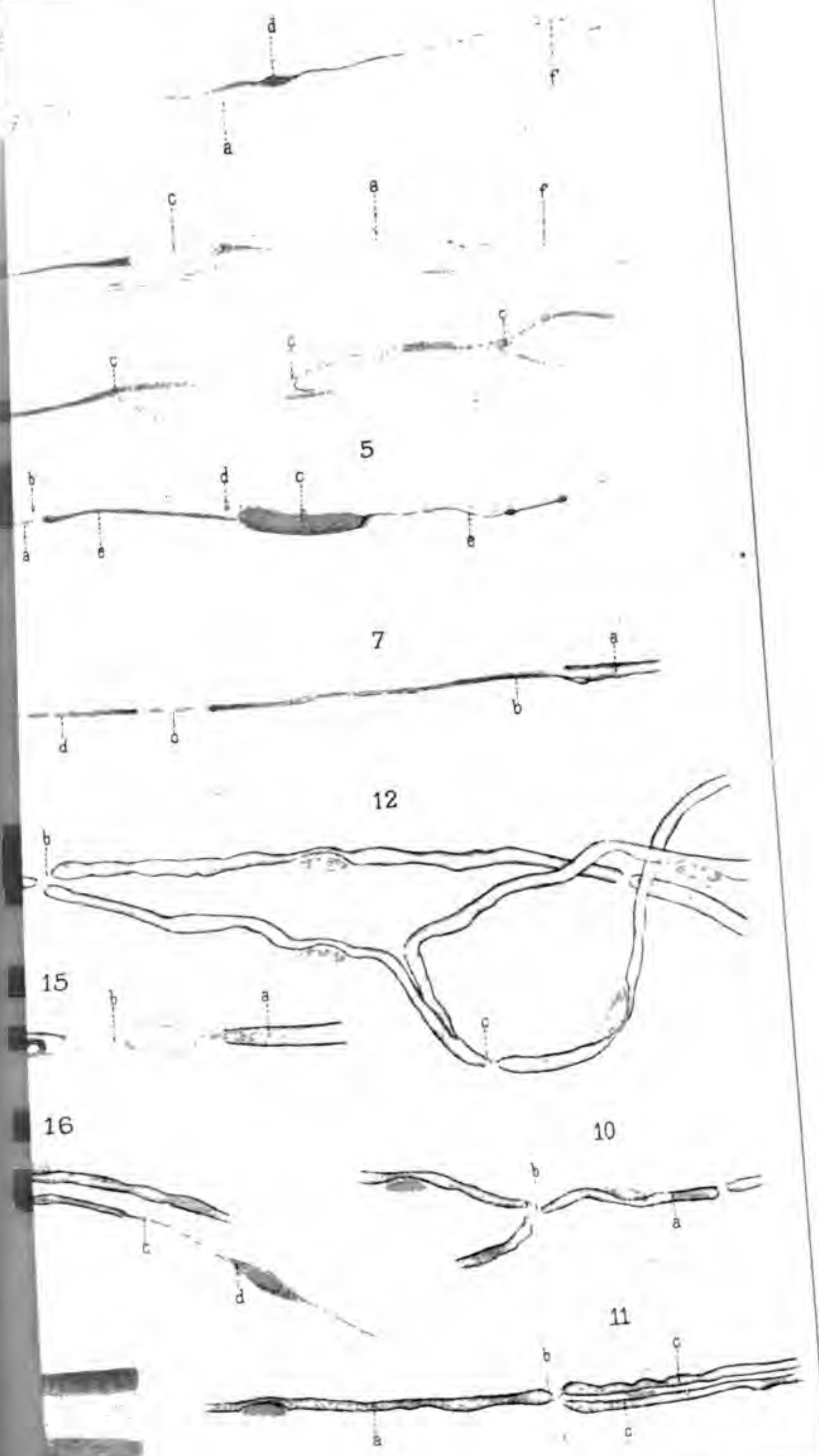




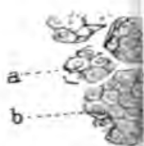
G. Caltani, di



c
b
a
e
d
b
15
b
16



lit. G. Wenk, Bologna.













G. Cattani, di

SUL
MECCANISMO D'AZIONE DELLA SANTONINA
COME ANTELMINTICO
E SUI VANTAGGI DELLA SANTONINOSSIMA

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL DOTTOR

Francesco COPPOLA

La santonina e i fiori di Cina che la contengono, sono unanimemente ritenuti come un vero specifico contro gli ascaridi lombricoidi, e questa opinione riposa sopra tante osservazioni cliniche, che sarebbe superfluo il volerla avvalorare con nuove conferme.

Però, l'uso di questi antelmintici, empiricamente introdotti in terapia, non ha ancora ricevuto una spiegazione sicura, anzi finora ne è completamente sconosciuto il meccanismo d'azione.

Si ammette generalmente che la santonina uccida gli ascaridi lombricoidi; però, siccome non è raro l'osservare che anche gli ascaridi espulsi dietro l'uso della santonina siano dotati di movimenti, così alcuni ritengono che essa non li uccida, ma li paralizzi soltanto per qualche tempo.

Definire questo meccanismo d'azione potrebbe a prima vista sembrare una questione di puro interesse scientifico, mentre presenta anche molta importanza pratica, perchè allora soltanto si potrà decidere se è necessario nella cura degli asca-

ridi l'intervento delle sostanze purgative, e quando si debbano somministrare.

In verità, quasi tutti i clinici, fondandosi sull'osservazione degli ammalati, concordano nel ritenere che la cura degli ascaridi non può compiersi colla sola santonina, ma richiede il sussidio dei purgativi; però, riguardo al momento più opportuno per somministrarli seguono pratica diversa secondo il modo diverso di concepire l'azione della santonina.

Alcuni ritenendo che essa determini negli ascaridi una paralisi passeggiera, somministrano il purgativo insieme alla santonina, perchè gli ascaridi vengano cacciati fuori prima che si sia dileguata l'azione della santonina. Quelli invece che attribuiscono alla santonina una vera azione vermicida, somministrano il purgativo dopo la santonina per darle il tempo di uccidere un maggior numero di parassiti. Fra questi poi, alcuni amministrano il purgativo poche ore dopo l'antelmintico; altri per due, tre giorni, somministrano la santonina e finalmente dànno il purgativo.

Però, l'uso della santonina non manca soltanto di una spiegazione scientifica, ma presenta inoltre dei gravi pericoli per la facilità con cui può determinare sintomi di avvelenamento ed anche la morte.

Nella letteratura sono registrati molti casi di avvelenamento colla santonina, alcuni con esito letale; e, ciò che aumenta i pericoli e non permette di evitarli, si è che questi avvelenamenti non sono avvenuti per dosi esagerate, ma quelle stesse dosi strettamente terapeutiche che nel maggior numero dei casi sono bene tollerate, in alcuni determinano fenomeni d'intossicamento e fino la morte.

Il Grimm osservò due casi di avvelenamento entrambi seguìti da morte per due dosi di santonina ciascuna di 6 centigrammi in due bambini, l'uno di cinque anni e l'altro di otto (1).

Il Binz descrive un avvelenamento dei più gravi che, per

(1) *Schweiz. Zeits. f. Med.*, 1852, p. 492.

tre giorni, fece dubitare della vita di un bambino di tre anni a cui il padre, medico, aveva somministrato soltanto 5 centigrammi di santonina (1).

Il Lohrmann, in un bambino di tre anni e mezzo, per 15 centig. di santonina presa nel corso di un'ora, osservò violenti convulsioni con strabismo e quindi cianosi e paralisi generale (2).

Heimbeck, in una bambina di cinque anni, per 12 centigrammi di santonina, vide suscitarsi santopsia, delirio e paralisi (3).

Il Becker, in un bambino di due anni a cui erano stati somministrati 10 centig. di santonina, osservò delle convulsioni fortissime che durarono tre giorni (4).

Snijders, in un individuo adulto, per soli 20 centig. di santonina, vide svolgersi un avvelenamento dei più gravi con convulsioni, opistotono e paralisi (5).

Il Kilner, in 35 minuti, vide morire un bambino di cinque anni che aveva preso 30 centig. di santonina (6).

Il Linstow descrive un caso di avvelenamento in una ragazza di dieci anni, la quale, avendo preso 10 grammi di fiori di Cina, fu poco dopo assalita da vomiti, convulsioni e morì in 48 ore (7).

L'Hüfner, in un individuo di vent'anni, per soli 5 centigrammi di santonina, osservò una santopsia molto intensa ed afasia che durò alcuni giorni (8); e più recentemente il Dunoyer, anche per 5 centig., osservò in un giovine di vent'anni afasia completa, eccetto che per la parola *mais* (9).

---

(1) *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.*, VI, p. 300.

(2) *Würtb. med. Corbl.*, 1860, 3.

(3) *Norsk. Magazin.*, B. 14, S. 38. — *Jahresb. f. g. Med.* 1884, I. S. 399.

(4) *Centralbl. f. Med. Wissensch.*, 33, S. 547.

(5) *Nederl. Tydsch. f. Gew.* 1868. — *Jahresb. f. Med.*, 1868.

(6) *Gaz. Hebd.*, 1882, p. 582.

(7) *Centralbl. f. d. Med. Wiss.*, N. 19, 1875.

(8) *Arch. f. Ophtalm.* XIII, p. 309.

(9) *Gazz. hebd.*, 1884, p. 645.

Disturbi più leggieri, principalmente nella visione, si verificano assai di frequente anche per le più piccole dosi, tantochè qualche clinico, almeno pei bambini di tenera età, proscrive del tutto l'uso della santonina, attenendosi ai soli purgativi. D'altra parte poi, dosi elevatissime di santonina hanno prodotto soltanto disturbi leggieri; così lo Zimmermann prese fino a 50 centigrammi di santonina, avvertendo soltanto la santopsia; il Rose, a scopo sperimentale, ne prese fino ad 1 grammo, e quattro dosi ciascuna di grammi 1,25, prese nel corso di quarant'otto ore, produssero soltanto, oltre la santopsia intensa cefalea e dolori al petto (Jablonowsky).

Finalmente, Raimondi e Bertoni, in un individuo che prese grammi 8,60 di santonina, osservarono un grave avvelenamento che finì però colla guarigione (1).

L'irregolarità d'azione della santonina è generalmente spiegata ammettendo che i varii individui posseggano una suscettibilità diversa per questa sostanza; e veramente, non si può negare che i bambini siano assai più sensibili degli adulti alla sua azione, come avviene per molti altri farmaci che agiscono sui centri nervosi. Però, per gl'individui della stessa età, io ritengo che i pericoli della santonina non dipendano soltanto dalla diversa suscettibilità individuale, tanto frequentemente invocata e tanto raramente dimostrata, ma risiedano anche nelle condizioni diverse del tubo gastroenterico per cui l'assorbimento della santonina si compie più o meno rapidamente.

La santonina è una sostanza, anche a freddo, solubile nell'acqua, e la sua solubilità aumenta colla temperatura fino a sciogliersene 1 parte in 250 parti d'acqua a 100°. Questa proprietà permette che una buona parte di santonina si assorba nello stomaco, tanto più che il succo gastrico ne aumenta la solubilità, come dimostrò il Caspari (2). Anzi, il Neumann

(1) *Ann. Univers.*, 1882, p. 453.
(2) Inaug. Dissert. Berlin, 1883.

provò sperimentalmente che la santonina si assorbe rapidamente per la mucosa gastrica, praticando in un gatto la legatura del piloro e iniettando quindi la santonina nello stomaco (1).

Oltre a ciò, la natura chimica della santonina concorre a facilitarne l'assorbimento. Come risulta dai lavori del Professore Canizzaro, la santonina deve considerarsi come una anidride acida interna (2), essa possiede quindi le proprietà di trasformarsi in sale in presenza di soluzioni alcaline. Per conseguenza, quella parte di santonina che non fu assorbita nello stomaco, penetrando nel tubo intestinale trova le condizioni opportune per trasformarsi in sale e passare quindi facilmente in circolazione.

Ora, il potere tossico di una sostanza somministrata alla stessa dose varia secondo che l'assorbimento si compie più o meno rapidamente, al punto che una dose letale per iniezione venosa, e anche per la via ipodermica, può riuscire del tutto innocua per la via dello stomaco. Esempio classico è il curaro, che per iniezione ipodermica uccide a dosi che sono del tutto innocue per la via dello stomaco. — Lo stesso avviene per la santonina, la quale riesce più o meno attiva secondo che si somministra in combinazione solubile o allo stato libero. Così, nei conigli, mentre 4 gr. di santonina iniettati nello stomaco producono al più uno stordimento, 4 gr. di santoninato, che corrisponde a gr. 2,8 di santonina, bastano per determinare convulsioni (Rose), e per iniezione ipodermica basta 1 gr. solo per uccidere un coniglio di 1 chilogr.

Anche per l'uomo, certamente, facendo astrazione della suscettibilità individuale, la santonina riuscirà più o meno venefica secondo che le condizioni del tubo gastroenterico permettano che essa, sciogliendosi e salificandosi si assorba più o meno facilmente.

Nello stato attuale della scienza, noi non possiamo con si-

---

(1) Inaug. Dissert. Dorpt., 1883.
(2) *Atti dell'Accad. dei Lincei*, 1885, p. 703.

curezza determinare tutte le condizioni che possano rendere più facile l'assorbimento della santonina aumentandone perciò i pericoli. È certo però che la presenza degli ascaridi nel tenue determina spesso catarri intestinali e catarri gastrici, i quali, se ordinariamente sono condizioni che ritardano l'assorbimento dei farmaci, avuto riguardo alla natura chimica della santonina, possono, modificando le secrezioni, favorire il suo assorbimento, rendendone più facile la soluzione o la salificazione. Così, per uscire dal campo delle ipotesi, si sa che nei catarri gastrici si sviluppano quasi costantemente quantità più o meno notevoli di acido lattico; or bene, l'acido lattico, come dimostrò il Caspari, aumenta notevolmente la solubilità della santonina, e, secondo la sua concentrazione, arriva a scioglierne fino al 2 % (1).

Ho già sopra riportato un caso di avvelenamento descritto da Heimbeck in una bambina di cinque anni per 12 centigrammi di santonina. — Si trattava di una bambina affetta da catarro intestinale; guarita di questa malattia, l'Heimbeck le somministrò 10 centig. di santonina; ma questa volta non ebbe ad osservare il più leggiero disturbo. Sospettò quindi che il farmacista avesse la prima volta sbagliata la dose; ma non è egli possibile che la differenza degli effetti dipendesse dalle diverse condizioni del tubo intestinale e che questo fatto rappresenti una conferma del mio ragionamento? Già qualche clinico ha potuto osservare che i pericoli della santonina sono maggiori ove esiste un'affezione intestinale; così l'Alibert, parlando del seme santo, dice: che *conviene temere di amministrarlo ove all'elmintiasi sia congiunto uno stato d'inflammazione dei visceri addominali* (2).

Del resto, anche quando si voglia come fattore unico della irregolarità di azione della santonina ritenere esclusivamente la suscettibilità individuale, è certo che, siccome l'azione tossica della santonina si spiega sui centri nervosi, può deter-

---

(1) L. C., *Jahresb. f. g. Med.*, 1883, I, 416.
(2) « Nuovi elementi di Terapeutica ». Firenze, 1816, p. 30.

minarsi un avvelenamento unicamente perchè, o allo stato libero, o in combinazione, essa passa in circolazione, e che questi pericoli non esisterebbero ove si trattasse di una sostanza che difficilmente possa assorbirsi.

Or, avendo l'illustre Prof. Cannizzaro, allo scopo di determinare la costituzione chimica della santonina preparato un gran numero di derivati di natura chimica e di proprietà fisiche diverse, io ho voluto ricercare se qualcuno di questi possedesse l'azione della santonina senza dividerne i pericoli. — Il Prof. Cannizzaro ha messo gentilmente a mia disposizione la maggior parte di questi derivati, ed io sono lieto di potergli pubblicamente attestare la mia riconoscenza.

Però, questo studio sarebbe stato molto difficile, finchè fosse ignoto il meccanismo d'azione della santonina come antelmintico; anzi, siccome è stata anche messa avanti l'ipotesi che la santonina non agisca come tale, ma per una modificazione subita nell'organismo (1), i miei tentativi potevano essere anche irrazionali, essendo in questo caso l'azione terapeutica della santonina collegata colla proprietà di essere facilmente assorbita.

Per questo io ho cominciato dall'indagare il meccanismo d'azione della santonina contro gli ascaridi.

Il primo che avesse cercato di spiegare sperimentalmente l'azione delle sostanze antelmintiche contro gli ascaridi fu il celebre poeta e naturalista toscano Francesco Redi. Egli, dopo avere arricchito la scienza di moltissime osservazioni sulla struttura anatomica di varie specie di lombrici sia terrestri che parassiti, dopo avere constatato come questi ultimi possano rinvenirsi non solo nell'intestino, ma anche nel rene, nell'uretere, nei polmoni e in altri organi, volle anche provare sopra di loro l'azione di moltissime sostanze che ai suoi tempi erano usate quali antelmintiche. — Cominciò dallo spe-

(1) Schroeder, « Ueber die Wirkung einiger Gifte auf Ascariden ». (*Arch. f. exp. Path u. Pharm.*, XIX, p. 304.
Binz, « Vorlesungen ueber Pharmakologie ». Berlin, 1886, S. 829.

rimentare sui lombrici terrestri, e dopo essersi assicurato che essi nell'acqua di fonte vivevano fino a 16-20 giorni, provò l'azione di diverse infusioni. Trovò che essi vivono 24 ore nell'infuso di aloe, 20 ore in quello di assenzio e di rabarbaro, 14 nell'infuso di colloquintide, 46 in quello di chinachina, 7 giorni in quello di corallina, ecc. Provò anche l'azione dell'infuso di seme santo nel quale vissero 7 ore. — Per avvicinarsi ancora dippiù alle vere condizioni naturali, sperimentò anche sui lombrici umani, pur riconoscendo che non si può essere sicuri dello stato di vitalità nel quale essi sono espulsi. Trovò che questi, in generale, sono molto più resistenti degli ascaridi terrestri all'azione delle sostanze medicamentose. Da queste esperienze, egli riportò la più completa sfiducia sulla efficacia di tutti gli antelmintici; anzi, avendo osservato che nelle soluzioni zuccherate gli ascaridi vivono meno di 1 ora, conchiuse *che è più facile e più sicuro, ai fanciulli infestati di vermini, il dar da bere una dolce bevanda di acqua melata che tanti amari ed ostichissimi beveroni* (1).

Posteriormente il Baglivi, nel 1694, ripetè sui lombrici umani alcune esperienze, e trovò che nell'infuso di seme santo periscono in 5 ore (2).

Però, tanto le esperienze del Redi che quelle del Baglivi furono dimenticate, tantochè si attribuisce al Küchenmeister il merito di avere ideato una base sperimentale per ispiegare l'azione terapeutica degli antelmintici, mentre non fece altro che ripetere le esperienze che il Redi aveva fatto due secoli prima. Il Küchenmeister sperimentò sull'ascaride mysthax, parassita del gatto. Aggiungendo alla soluzione di albume, nella quale i lombrici vivono diversi giorni, sia la santonina che il santoninato sodico, non osservò alcuna modificazione nella loro vitalità; però, avendo aggiunto la

(1) Redi, « Opuscoli di Storia naturale ». Le Monnier, Firenze, 1858. — Osservazioni intorno agli animali viventi che vivono negli animali viventi, p. 364-383.

(2) Baglivi, « Opera omnia ». Lugduni, 1714, p. 60.

santonina disciolta nell'olio, vide in pochi minuti perire gli ascaridi. — Conchiuse quindi che la santonina, in soluzione oleosa, è un potente veleno per gli ascaridi, e che in conseguenza dovesse somministrarsi non in polvere, ma disciolta nell'olio (1). — Però, l'anno dopo, il Falck, ripetendo queste esperienze, ottenne risultati del tutto opposti (2), tantochè il Küchenmeister dovette riconoscere il suo errore che attribuì ad abbassamento di temperatura avvenuta nella soluzione. — Più recentemente lo Schroeder, studiando l'azione dei vari veleni sugli ascaridi lombricoidi del maiale, ottenne pure colla santonina risultati negativi; solo ebbe ad osservare che essa rendeva un poco più vivaci i loro movimenti (3).

Io ho creduto utile cominciare dal ripetere le esperienze del Küchenmeister, tanto più che, quantunque fin dal 1852 fossero state riconosciute inesatte, pure in quasi tutti i trattati, anche i più recenti, sono prese a fondamento del meccanismo d'azione della santonina, e molti clinici, appoggiandosi su di esse, preferiscono somministrare la santonina in soluzione oleosa.

Esperienze sul meccanismo d'azione della santonina.

È poco rigoroso sperimentare sugli ascaridi umani, perchè essi certamente non sono sempre espulsi nello stesso grado di vitalità, oltre di che è difficile procurarsene un certo numero. Però, fortunatamente, l'ascaride lombricoide è parassita non solo dell'uomo ma anche del maiale. L'identità dell'ascaride umano e del porcino, prima combattuta, dopo gli studi di Leuckart e dello Schneider, è generalmente ammessa (4).

Del resto, anche quando si trattasse di due specie semplicemente affini, era al mio scopo indifferente sperimentare sul-

(1) *Arch. f. phys. Heilk.* Bd. X, 630, 1851.
(2) *Froriep's Tagesber.*, 1852.
(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XIX, 301.
(4) « Nematoden, » p. 37.

l'una o sull'altra, perchè la santonina si somministra anche per curare gli ascaridi nel maiale.

Ho potuto procurarmi un gran numero di ascaridi porcini al macello, ritirandoli dal tenue subito dopo che gli animali venivano macellati. Versatili in una soluzione all'1 °/₀ di cloruro sodico ed 1 °°/₀₀ di carbonato sodico, riscaldata a 38°, venivano trasportati rapidamente in laboratorio, dove erano stati già preparati in una stufa tenuta a 38° per mezzo di un termoregolatore, due bicchieri contenenti, l'uno 100 gr. di olio d'oliva, e l'altro una soluzione di 1 gr. di santonina in 100 gr. dello stesso olio.

Ecco l'andamento dell'esperienza:

28 genn. 87, ore	11,30 ant.	— In ciascuno dei due bicchieri si mettono 5 lombrici.
» » »	8,00 pom.	— Sono tutti dotati di movimenti spontanei.
29 » »	8,00 ant.	— I movimenti sono più vivaci nei lombrici della soluzione santonica.
» » »	6,00 pom.	— Nello stesso stato.
30 » »	8,00 ant.	— I lombrici della santonina presentano sempre movimenti più vivaci.
31 » »	8,00 »	— I movimenti sono più deboli del giorno precedente, ma sempre più vivaci nel bagno santonico.
1 febb. »	9,00 ant.	— Uno dei lombrici del bagno semplice morto, gli altri tutti dotati ancora di movimenti spontanei, più vivaci nella santonina.
2 » »	8,00 »	— Tutti privi di movimenti spontanei, ma dotati dei riflessi che si suscitano facilmente portando la temperat. dell'olio verso 45°.
3 » »	9,00 »	— Un lombrico morto nell'olio semplice e uno nell'olio santonico, negli altri si conservano ancora, ma debolmente, i riflessi.

Si sospende l'osservazione.

Risulta da questa esperienza che, alla temperatura di 38°, gli ascaridi lombricoidi vivono nell'olio d'oliva 5-6 giorni, conservando per più di 4 giorni movimenti spontanei.

La santonina non esercita veruna azione venefica sulla loro vitalità, perchè essi sopravissero nell'olio santonico quanto nell'olio semplice. — In tutti quelli però tenuti nella solu-

zione di santonina dovetti osservare che i movimenti erano sensibilmente più vivaci che negli altri.

Questi risultati sono ancora più decisivi di quelli ottenuti dallo Schroeder, il quale osservò che gli ascaridi vivono nell'olio soltanto 50 ore, e nella soluzione di santonina 28-43 ore. Però queste esperienze che, come si vede, sono in completa opposizione con quelle del Küchenmeister, non permettono di spiegare l'azione antelmintica della santonina. Ma, la facilità con la quale questa sostanza, sia per azione della luce, sia per azione degli agenti chimici, tende a trasformarsi, fa, con qualche ragione, sospettare che essa, introdotta nell'organismo, possa subire tale alterazione per cui si generi un prodotto direttamente venefico per gli ascaridi.

Già il Phipson, il Giovani, il Guépin, per ispiegare la santopsia santonica hanno ammesso che la santonina subisse nell'organismo una modificazione simile a quella che, ingiallendosi, subisce per azione della luce. — Tralasciando di discutere questa teoria più ingegnosa che esatta, ricorderò come la santonina, in soluzione alcoolica, per azione dei raggi solari si trasformi in due sostanze isomere fra di loro: la fotosantonina ottenuta dal Prof. Sestini fin dal 1865 (1), e la isofotosantonina ottenuta nel 1885 dal Dottor Villavecchia nel laboratorio del Prof. Cannizzaro (2).

Riserbandomi di pubblicare in altro luogo l'azione generale assai interessante di queste due sostanze e degli altri derivati, accennerò soltanto che questi due isomeri posseggono azione opposta, e che l'azione degli altri derivati si avvicina a quella dell'uno e dell'altro di essi. In conseguenza di che, io ho voluto provare l'azione di queste due sostanze sugli ascaridi lombricoidi, perchè, ove la santonina nell'organismo si trasformasse, assai probabilmente il prodotto di questa trasformazione dovrebbe presentare l'azione dell'una o dell'altra sostanza.

---

(1) *Repert. ital. di Ch. e Farm.* Firenze, 1865.
(2) *Berichte d. deutsche Ch. Gesell*, XVIII, 2859.

Si preparano due soluzioni all'1 % di fotosantonina ed isofotosantonina nell'olio d'oliva e si tengono in una stufa a 38°. In un altro bicchiere si versano 100 gr. d'olio semplice:

10 febb. 87,	ore	12 mer.	— S'introducono 5 lombrici per bicchiere.
11 »	»	11 ant.	— Sono dotati tutti di movimenti spontanei, però i lombrici contenuti nel bagno di isofotosantonina presentano movimenti più vivaci di quelli dell'olio semplice, mentre quelli della fotosantonina più deboli.
12 »	»	10 »	— Nelle stesse condizioni.
13 »	»	11 »	— I lombrici dell'isofotosantonina sono più vivaci dei normali, e questi di quelli sottoposti all'azione della fotosantonina.
14 »	»	12 mer	— I movimenti sono in tutti più deboli, ma conservano gli stessi rapporti d'intensità.
15 »	»	12 »	— Privi tutti di movimenti spontanei. Elevando la temperatura si suscitano movimenti riflessi più vivaci nell'isofotosantonina, meno nella fotosantonina.

Si sospende l'osservazione.

Queste esperienze provano che nemmeno i fotoderivati della santonina posseggono azione tossica sui lombrici, e che, mentre l'azione dell'isofotosantonina si rassomiglia a quella della santonina rendendo più vivaci i loro movimenti, benchè ad un grado più elevato, la fotosantonina se ne distacca perchè li rende più deboli.

Per esclusione, noi siamo costretti ad ammettere, dopo queste esperienze, o che la santonina subisca nell'organismo una modificazione chimica che non ha nulla di comune coi derivati artificialmente preparati, o che essa nell'organismo trovi condizioni migliori per agire energicamente sugli ascaridi, o che infine la sua azione non si spieghi direttamente sui parassiti ma sul tubo intestinale animandone i movimenti peristaltici in tal modo da scacciarli fuori. Trovandosi gli ascaridi lombricoidi assai di frequente nell'intestino dei maiali, io ho potuto esaminare queste varie questioni colle seguenti esperienze:

10 maiali del peso di 40-60 chilogr. furono collocati in istalle

separate e tenuti per 24 ore a dieta completa. A ciascuno fu quindi somministrato in unica dose e per due giorni consecutivi gr. 1,25 al giorno di santonina per la via dello stomaco, mescolandola con 1/2 chilogr. di crusca ridotta coll'acqua in pasta, che divoravano immediatamente. Nei due giorni non cacciarono alcun verme. Il mattino del terzo giorno furono uccisi tagliandone le giugulari e le carotidi. Aperta la cavità addominale furono in massa asportati gl'intestini ed esaminati attentamente per tutta la loro lunghezza. Fra i 10 maiali, 7 non contenevano lombrici ma soltanto degli *echinorincus;* degli altri 3, uno ne conteneva quattro, uno due e l'altro un solo. Questi ascaridi si trovavano tutti nelle porzioni superiori del tenue, che è la loro sede abituale; nessuno nel resto del canale intestinale. Presentavano leggieri movimenti delle estremità, ma, versati nella soluzione sodica a 38°, immediatamente acquistarono movimenti spontanei vivacissimi. — Furono così trasportati rapidamente in laboratorio e messi nel bagno ad olio a 38°.

Ecco l'andamento dell'esperienza:

18 febb. 87,	ore	8,40	ant.	— Immersione nell'olio. Presentano tutti movimenti molto più vivaci di quello che sogliono gli ascaridi normali.
19 »	»	8,00	»	— Dotati ancora di movimenti spontanei vivacissimi di tutto il corpo, alcuni sono in preda a movimenti ritmici ondulatori continui senza arrestarsi un solo istante.
20 »	»	8,00	»	— Si trovano a un dipresso nello stesso stato.
21 »	»	8,00	»	— Cessarono i movimenti ritmici, presentano tutti movimenti spontanei ancora molto vivaci.
22 »	»	8,00	»	— Uno conserva i soli riflessi, gli altri conservano i movimenti spontanei ma più deboli.
23 »	»	9,00	»	— Quattro sono dotati ancora di movimenti spontanei, tre di soli riflessi.
24 »	»	9,00	»	— Due sono morti, due conservano i riflessi, tre ancora presentano movimenti spontanei.
25 »	»	9,00	»	— Tre ancora dotati di leggieri movimenti spontanei, due conservano ancora i riflessi.

Si sospende l'osservazione.

Risulta nettamente da queste esperienze che la santonina, anche introdotta nell'organismo a dosi elevate come gr. 1,25 al giorno, non esercita nessuna azione tossica sugli ascaridi, così come avviene fuori dell'organismo. — Abbiamo già veduto come gli ascaridi lombricoidi normali vivano nell'olio d'oliva a 38° 5-6 giorni, conservando per più di 4 giorni i movimenti spontanei. Gli ascaridi ritirati dai maiali, trattati colla santonina, vissero 6-8 e più giorni, alcuni conservando per più di 7 giorni i movimenti spontanei. Ciò prova che la santonina, o agisca come tale, o agisca trasformandosi, non può assolutamente considerarsi come una sostanza elminticida, e l'osservazione clinica infatti dimostra che gli ascaridi sono espulsi vivi.

Ma essa non può nemmeno considerarsi come vermifuga; difatti nessun verme fu cacciato dai maiali durante vita, ed esaminato attentamente l'intestino dopo la morte, gli ascaridi furono tutti rinvenuti nelle porzioni superiori del tenue che sono la loro sede ordinaria.

Però, abbiamo veduto che essi presentavano movimenti spontanei vivacissimi, in alcuni ritmici, continui, come fossero movimenti convulsivi. — Anche per azione della santonina fuori dell'organismo noi abbiamo veduto animarsi i movimenti degli ascaridi, quantunque in grado molto più debole. — In ogni modo, quest'analogia di effetti basta per farci conchiudere che la santonina nell'organismo agisce come tale senza modificare la sua costituzione. La differenza nell'energia di azione si spiega facilmente, considerando che la santonina, agendo sugli ascaridi che si trovano nel tubo intestinale, li trova nella loro piena vitalità, e quindi più adatti a risentire l'azione di una sostanza eccitante, oltre di che essa si trova disciolta nei succhi intestinali, che sono il loro alimento naturale, di modo che penetra nei lombrici non solo attraverso la pelle, ma principalmente per il tubo digerente.

Fuori dell'organismo, invece, la santonina agisce sopra organismi che necessariamente vanno perdendo la loro vitalità, poco o nulla ne penetrerà per il tubo digerente, ma sarà quasi

esclusivamente assorbita per la cute, e la natura chitinosa di questa e la natura del solvente d'altra parte, non permettono una facile diffusione.

L'azione della santonina sugli ascaridi corrisponde a quella che essa esercita sugli animali vertebrati, sui quali, come si sa, agisce da convulsivante, soltanto lo sviluppo diverso del sistema nervoso modifica, come è naturale, la forma dell'avvelenamento.

Senza dubbio, il meccanismo d'azione della santonina come antelmintico, risiede precisamente nei movimenti convulsivi che essa determina nei lombrici. — Gli ascaridi lombricoidi non sono provveduti nè di ventose, nè di altri organi di fissazione, per cui dobbiamo ammettere che essi si trovino liberi nel lume del canale intestinale. Poichè dunque non vengono trasportati dalla corrente dei liquidi intestinali; poichè possono resistere ai movimenti peristaltici fisiologici, o anche esagerati dai purgativi, è necessario ammettere che essi, col loro corpo, si puntellino contro la mucosa intestinale. Ciò trova un appoggio nel grande sviluppo muscolare che questi parassiti presentano.

Sotto l'azione della santonina, cadendo in preda a vere convulsioni, non possono più padroneggiare i loro movimenti e restano liberi nel canale intestinale, e allora, se noi eccitiamo i movimenti peristaltici dell'intestino, essi vengono con facilità trasportati.

Come si vede, le nostre esperienze ci hanno condotto rigorosamente a un meccanismo d'azione che dà piena ragione dei fatti clinicamente accertati: 1° che gli ascaridi vengono espulsi vivi; 2° che nella cura degli ascaridi è necessario il sussidio delle sostanze purgative. Noi così arriviamo anche a spiegarci come i soli purgativi possano qualche volta riuscire ad espellere gli ascaridi, se determinano movimenti peristaltici così energici da vincere la loro resistenza. Possiamo anche concepire che la sola santonina possa, in qualche caso, determinare la fuoruscita di alcuni vermi, se, per una suscettibilità individuale, oltre di agire sopra di essi, eccita

la peristalsi intestinale, o questa, per condizioni individuali, sia naturalmente abbastanza energica.

Noi possediamo ora una base scientifica per istabilire quale è il momento opportuno per somministrare il purgativo.

Le esperienze fatte sui lombrici fuori dell'organismo dimostrano che la santonina non possiede un'azione rapida, ciò che si verifica anche pei vertebrati. D'altra parte, l'osservazione dei lombrici estratti dai maiali, a cui si somministrò la santonina, dimostra che, una volta determinata, la sua azione non si dilegua rapidamente ma dura qualche giorno. Per l'una ragione e per l'altra, non conviene affatto somministrare simultaneamente l'antelmintico e il purgativo, ma bisogna invece per 2-3 giorni somministrare la santonina e in ultimo il purgativo. — Non è poi indifferente la natura di quest'ultimo, dovendosi piuttosto scegliere nel gruppo dei purgativi che agiscono più specialmente eccitando i movimenti peristaltici.

Esperienze colla santoninossima.

Risulta da queste esperienze che l'efficacia della santonina nella cura degli ascaridi non dipende da un'azione generale spiegata sull'individuo che ne è affetto, ma esclusivamente da un'azione diretta sul parassita stesso. Segue da ciò che l'assorbimento della santonina per lo stomaco, mentre rende più facile un avvelenamento, ne indebolisce l'azione antelmintica, perchè in quantità minore penetrerà nell'intestino.

Per questa doppia ragione, la sostituzione del santoninato sodico alla santonina, proposta dall'Hautz (1) e sostenuta dal Krauss (2), è del tutto irrazionale, e, con giusta ragione, abbandonata, perchè trattandosi di un sale solubilissimo, sarebbe assorbito quasi totalmente dallo stomaco, e potrebbe agire sui lombrici solo per quella parte che si elimina per la via dell'intestino.

---

(1) *Schmidt's Jahresb.*, 72, 172.
(2) *Jahresb. f. ges. Med.,* 1869, I, 361.

Noi, al contrario, dobbiamo cercare un derivato della santonina che ne conservi l'azione generale, ma difficilmente possa essere assorbito dallo stomaco, e non possegga la capacità, arrivando nell'intestino, di contrarre delle combinazioni per le quali il suo assorbimento possa diventare più o meno rapido secondo le condizioni locali.

A questo scopo io ho studiato l'azione fisiologica di vari derivati della santonina fornitimi gentilmente dal Prof. Cannizzaro, e in un'altra memoria esporrò i risultati ottenuti dallo studio della loro azione generale.

Fra questi diversi derivati, uno richiamò particolarmente la mia attenzione, perchè, conservando inalterata la costituzione chimica della santonina, ne conserva anche l'azione fisiologica, mentre possiede tali proprietà fisiche e chimiche da fare con ragione sperare che esso possa assai utilmente sostituirsi in terapia alla santonina. — È questo la santoninossima ottenuta recentemente dal Prof. Cannizzaro (1).

La santoninossima, come tutte le acetossime, si prepara facilmente facendo agire sulla santonina il cloridrato d'idrossilamina in soluzione alcalina. È una sostanza cristallizzata in piccoli aghi bianchi, che non si alterano alla luce, come fa la santonina. È insolubile nell'acqua, si scioglie nell'alcool, nell'etere, nell'olio, e nelle sostanze grasse. Non si combina coi carbonati alcalini, nè si scioglie nell'acido lattico e negli altri acidi organici. Non si decompone per azione degli acidi e delle basi anche in soluzioni bollenti. Come tutte le acetossime, si combina cogli acidi minerali e cogli idrati alcalini, sciogliendosi nell'eccesso del reattivo, e si precipita se si neutralizza la soluzione.

Siccome il succo gastrico contiene dell'acido cloridrico allo stato libero, ho voluto provare se esso fosse a questo grado di diluizione capace di sciogliere la santoninossima.

Mi procurai il succo gastrico praticando in un cane una fistola gastrica. La santoninossima non si dimostrò in esso

(1) *Atti della R. Accad. dei Lincei*, 1885, p. 703.

solubile, e si noti che il succo gastrico del cane contiene, secondo le analisi dello Schmidt, una quantità 10 volte maggiore di acido cloridrico libero del succo gastrico umano.

Del resto, io ho potuto, con una esperienza diretta, paragonare l'assorbimento della santoninossima a quello della santonina. — È noto che, per ingestione della santonina, l'urina assume un colorito giallo-verdastro, e trattata con la potassa caustica si colora in rosso-porpora più o meno intenso secondo la quantità della santonina che contiene. — Questa reazione è così sensibile che permette di svelare le più piccole traccie di santonina. Fra tutti i derivati della santonina, la santoninossima sola, che conserva inalterata la sua costituzione, possiede anche questa reazione, offrendomi quindi un mezzo sicuro per paragonare il suo assorbimento a quello della santonina.

Io, il Dottor C. L. e l'inserviente del laboratorio B. C., prendemmo a digiuno ciascuno 10 centigr. di santoninossima in sospensione nell'acqua. La reazione nella mia urina fu appena sensibile dopo 4 ore, toccò il massimo d'intensità dopo 28 ore, e durò più di 50 ore. In C. L. cominciò dopo 3 ore, toccò il massimo dopo 23 ore e durò 48 ore. In B. C. cominciò dopo 5 ore, toccò il massimo dopo 26 ore e durò 52 ore.

Dopo taluni giorni ripetemmo la prova con la santonina presa alla stessa dose e nelle stesse condizioni. In tutti tre, dopo mezz'ora, l'urina presentava una tinta itterica, e trattata con la potassa, si colorò fortemente. — La reazione toccò il massimo dopo 5 ore e durò circa 26 ore.

Queste esperienze provano che l'assorbimento è notevolmente maggiore e più rapido per la santonina. E poichè per essa la reazione nell'urina è già sensibilissima dopo una mezz'ora, noi possiamo esser sicuri che, per la mucosa gastrica, se ne assorbe una notevole quantità.

Al contrario, siccome per la santoninossima comincia in media dopo 4 ore, dobbiamo ritenere che essa non si assorba affatto per lo stomaco, ma penetra totalmente nell'intestino dove è diretta l'azione terapeutica.

Le proprietà fisiche e chimiche della santoninossima e queste

esperienze fanno già prevedere che essa debba riuscire meno velenosa della santonina, almeno quando si somministra per la via dello stomaco che è l'unica via possibile.

Con esperienze fatte sui cani ho potuto confermare queste previsioni. A due cani della stessa taglia (circa 5 chilogr.) s'iniettò nello stomaco per mezzo d'una sonda, ad uno, 1 gr. di santonina, e all'altro 1 gr. di santoninossima in sospensione nell'acqua.

Il primo, dopo 3 ore, fu preso da convulsioni che durarono per più di 6 ore, essendosi dopo sospesa l'osservazione; ma l'indomani era guarito. Nell'altro non fu osservato il più leggiero disturbo. Non ho sperimentato anche sui conigli perchè questi animali tollerano dosi molto grandi di santonina, e siccome questa tolleranza non si osserva per il santoninato sodico somministrato per via ipodermica, dipenderà da ciò che, trovandosi in questi animali lo stomaco sempre pieno di alimenti, l'assorbimento della santonina è reso molto difficile.

Rassicurato da tutte queste esperienze, io ho voluto provare la santoninossima anche nell'uomo, e ho potuto somministrarla a 10 bambini e ad 1 adulto che presentavano indizi clinici di verminosi intestinale. — Le dosi che ho adoperate sono state 5 centig. per bambini di 2-3 anni, 10 centigr. per bambini di 4-6 anni, 15 centigr. per quelli di 6-9 anni, 30 centigr. per l'individuo di 25 anni. Queste dosi venivano somministrate in due volte a distanza di 1-2 ore e avvolte in ostia o in sospensione nell'acqua, si ripetevano per due giorni e qualche volta per tre giorni successivi, e infine si somministrava il purgativo, ordinariamente olio di ricino.

Quantunque si trattasse di dosi 2-3 volte maggiori di quelle che si sogliono somministrare di santonina, in nessun caso fu osservato il più leggiero disturbo o la più leggiera santopsia. Queste esperienze non lasciano dubbio che la santoninossima è tollerata a dosi molto maggiori della santonina. In sei casi non fu però confermata la diagnosi di verminosi,

o almeno non fu cacciato nessun ascaride, anche ripetendo per controprova il trattamento con la santonina.

Negli altri casi, invece, vennero evacuati gli ascaridi in numero di 2-4-6, ed altri ne vennero in seguito cacciati ripetendo il trattamento dopo qualche giorno. In un caso ne furono cacciati alcuni per la bocca. Quando infine la santoninossima non aveva più effetto, per controprova ripetevo il trattamento con la santonina che ebbe sempre risultato negativo.

Non presento nessun risultato splendido per il numero di ascaridi evacuati, perchè non ho sinora avuto la fortuna d'incontrarmi in un caso d'intensa verminosi; ma, d'altra parte, è evidente che l'effetto deve essere tanto più facile quanto più numerosi sono gli ascaridi; di modo che, per questo lato, le mie poche esperienze sono più dimostrative.

Io continuerò queste esperienze appena mi sarò procurata altra sostanza; ma spero che già questi primi risultati, appoggiati del resto a tutte le analogie chimiche e fisiologiche, saranno presi in considerazione, e che, appena sarà possibile, sarà dai clinici provata la santoninossima, la quale, fuori ogni dubbio, non presenta i pericoli della santonina.

Laboratorio di materia medica e Farmacologia sperimentale della R. Università di Palermo, maggio 1887.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 14.

LAVATURA DELL'ORGANISMO NEGLI AVVELENAMENTI ACUTI

PEL DOTTOR

Carlo SANQUIRICO

Professore di Patologia Generale nella Regia Università di Siena.

Parte I.

I.

È ormai a ritenersi come assodato nella fisiopatologia del sangue che l'organismo, in condizioni normali, è dotato di un potere di regolazione così pronto e sicuro da tendere sempre, nelle alterazioni quantitative e qualitative di questo liquido, a ripristinarne la costituzione fisiologica, quale necessità all'esercizio delle sue funzioni e per conseguenza al mantenimento della vita. Questo fatto si compie mercè un mirabile meccanismo al quale concorrono diversi fenomeni ormai sufficientemente noti nella loro essenza non solo, ma anche nelle leggi che li governano. Sì, che se una porzione di sangue va perduta, si riattivano le funzioni ematopoetiche ed il perduto viene sostituito dal nuovo che si forma; se esso si allunga per forte assorbimento d'acqua, vediamo tosto aumentarsi le secrezioni naturali finchè non sia tornato alla primitiva concentrazione, e se procuriamo artificialmente una poliemia, questa non costituisce che un fatto transitorio ed il di più del sangue viene presto consumato ed eliminato dal

circolo. Se, infine, introduciamo nel circolo stesso delle sostanze eterogenee, il sangue se ne libera, e presto, colle secrezioni, se dette sostanze sono solubili; fissandole in diversi organi, se tali non sono.

Sono ben noti i lavori del Worm-Müller, del Lesser, Landois, Panum, Bizzozero, Ponfick, Cohnheim, per tacer di molti altri, coi quali vennero investigate e sanzionate le leggi che regolano queste diverse manifestazioni dell'attività vitale del sangue.

I risultati delle loro ricerche sono diventati oggimai patrimonio scientifico; ciò mi risparmia una citazione particolareggiata, come ne parrebbe il caso, essendochè dall'insieme appunto di questi risultati è sorta l'idea delle esperienze che formano argomento di questa pubblicazione; ma non so esimermi dal dichiarare che, se non di tutti, almeno di quelli che più da vicino mi potevano interessare, io me ne ero procurato una chiara conferma in una serie di esperienze da me eseguite nel 1882, quando ero ancora Assistente alla Scuola di Patologia Generale in Torino, e pubblicate solo in parte, sulle emissioni e trasfusioni sanguigne, e sulle iniezioni saline nei vasi e nel peritoneo, le quali mi confermarono all'evidenza le risultanze che io ricercavo, dei predetti autori, sul ripristinamento più o meno rapido del sangue allo stato normale, sulla celerità dell'eliminazione del liquido eccedente nel circolo, e sulla grande tollerabilità del sistema vascolare nel sopportare senza disordini organici durevoli, una distensione considerevolmente maggiore alla normale. Sin d'allora io tentai, quantunque senza risultato, perchè distolto da altri lavori, non potei condurre a termine le mie esperienze, tentai, dico, di utilizzare il fatto della pronta eliminazione dei liquidi indifferenti iniettati nel sangue allo scopo di liberarlo meccanicamente dalle sostanze eterogenee che lo inquinassero.

Io avevo per questo scopo due vie da tentare e fra cui scegliere: l'una era quella di far pervenire nel sangue sostanze innocenti, ma a reazioni chimiche caratteristiche (come fece l'Hering per determinare la velocità della corrente sangui-

gna) delle quali si sarebbe poi fatta la ricerca nei liquidi escreti, il di cui aumento rapido e considerevole avrei procurato con iniezioni endovasali di liquidi tollerati; l'altra era quella di usare dei veleni la cui azione fosse rapida e potente, a sintomi salienti, caratteristici; dei quali veleni il criterio della eliminazione coi liquidi escreti, si sarebbe avuto non tanto dalla loro ricerca chimica, generalmente difficile e non sempre sicura, quanto della remittenza, o meglio, dalla cessazione dei fenomeni morbosi da essi prodotti.

Nel riprendere, due anni or sono, queste esperienze, mi persuasi presto che, colla prima di queste due vie, non avrei avuto che risultati di scarso valore, e mi acconciai a seguire la seconda, quella della eliminazione dei veleni, come la più utile e tale da permettere anche delle applicazioni pratiche, quando io avessi ottenuto risultati soddisfacenti e conformi allo scopo che mi prefiggevo.

E tanto più volentieri, e con speranza, mi accinsi a queste lunghe esperienze ed osservazioni, in quantochè la mia idea era avvalorata dalla conoscenza del fatto che molte sostanze venefiche, introdotte per le più disparate vie nell'organismo, vengono assorbite dal sangue e da queste distribuite ovunque e poco alla volta portate agli organi secretori da cui sono eliminate, sia sotto la loro forma primitiva, sia sotto la forma di sostanze da loro derivate. Ora, è anche noto che di tutti gli emuntori naturali che possono procurare questa eliminazione, quelli che, senza paragone, esercitano una più grande attività, sono i reni, che hanno già, in condizioni normali, l'importante funzione di ripulire l'organismo delle sostanze di riduzione che continuamente si formano nei tessuti le quali più non sono utilizzabili, e di cui alcune, accumulandosi, agiscono come veri veleni. (Non intendo qui parlare di quelle sostanze che si formano nell'intestino come prodotti delle fermentazioni putride delle quali ben diverso è il destino).

Appare pertanto dal fin qui detto che, nelle mie esperienze, ho fatto grande assegnamento sopra risultanze che mi pare-

vano ben fondate, cioè che, nell'epurazione dell'organismo, sia dei prodotti propri, che delle sostanze acquisite che lo inquinano, gli organi che vi sono deputati e quindi anche i reni, agiscono in seconda linea, e solo in quantochè il sangue vi arriva carico delle sostanze che vogliono essere eliminate e che quindi esso devesi ritenere come il primo fattore della pulizia dell'organismo, il che val quanto dire che, per quelle sostanze che agiscono indebolendo l'azione cardiaca e quindi rallentando il circolo e diminuendo la pressione arteriosa, potevasi rendere imperfetto od inefficace affatto quel meccanismo che io cercavo di attivare per lo scopo che mi prefiggevo.

II.

Sul fondamento adunque di fatti già noti, cioè:

1° Che l'albero vascolare ha la proprietà di lasciarsi distendere senza alterazioni nè locali, nè generali dai liquidi indifferenti iniettati in considerevoli, ma ben determinate proporzioni;

2° Che, coll'iniezione di tali liquidi indifferenti, come avviene per la trasfusione sanguigna, si ha un aumento rilevante nella pressione endovasale, siffatta da determinare un rapido aumento nelle secrezioni, specie renale, effetto che dura fino alla totale eliminazione del liquido eccedente ed al ritorno del sangue alla primitiva concentrazione;

3° Che, sempre più specialmente per le vie renali, sono normalmente espulse dall'organismo le sostanze che sono sciolte nei liquidi che ne irrigano i tessuti, sempre quando nulla osti al normale compimento del circolo sanguigno;

Sul fondamento, dico, di questi fatti, io ho cercato di risolvere sperimentalmente la questione: *se era possibile, per mezzo delle iperattività secretorie che si determinano colle iniezioni endovasali, far eliminare più prontamente le sostanze velenose introdotte a dose letali, e quindi salvare gli animali da certa morte.* E parmi che il titolo di *Lavatura dell'organismo* dato a questa raccolta di esperienze cor-

risponda perfettamente allo scopo, al mezzo ed al risultato ottenuto; in quanto che, in questi miei tentativi, io intendevo, in ultima analisi, di far passare attraverso all'organismo inquinato da una sostanza tossica in dose rapidamente mortale, una corrente di liquido, che nell'uscirne, portasse seco porzioni di questa sostanza, pensando che, quand'anche l'epurazione non fosse stata completa, il veleno che ancora rimaneva nell'organismo sarebbe stato talmente ridotto nella sua quantità, da non potere più esercitare un'azione deleteria.

E in questo mio pensiero mi appoggiavo al fatto che i veleni possono e devono esercitare la loro nociva influenza, allora solo che sono propinati in quantità date, le quali si possono benissimo determinare proporzionalmente al peso dello organismo. Per es., mentre i conigli tollerano benissimo una iniezione gastrica di alcool corrispondente al $^{7}/_{000}$ del peso del loro corpo, sono rari quelli che ne tollerano quantità maggiori, e tutti poi muoiono inesorabilmente in poche ore quando l'intossicazione sia prodotta da una quantità d'alcool equivalente al $^{10}/_{000}$ del loro corpo.

E forse anche per questo fatto, nelle mie esperienze, si aveva un altro vantaggio, nell'aumento cioè, piccolo sì, ma non del tutto trascurabile, del peso del corpo, che era procurato, quantunque transitoriamente, dall'iniezione endovasale: non valeva esso, per sè solo, di certo, a salvare gli animali; poteva non pertanto, in qualche caso, come sarebbe in quello di veleni ad azione relativamente lenta, come l'alcool ed il cloralio, indurre per la diluizione una minor energia nell'intossicazione, prolungare perciò la vita e dar tempo a quella eliminazione che io volevo procurare e che altrimenti forse non sarebbe arrivata in tempo. Che se alcuno credesse che, ammessa questa possibilità, essa valga ad infirmare il valore delle mie esperienze, io dirò che fu questa, in verità, l'obbiezione cui mi sono rivolto nel metter mano a questi miei studi, ed avrebbe avuto anche una notevole importanza se io, nelle trasfusioni endovasali, fossi arrivato ai limiti della maggiore tollerabilità determinata dal Cohnheim nel 50-60 $^{0}/_{0}$

del peso del corpo; ma per lo scopo che mi prefiggevo io non oltrepassai che rare volte la quantità dell'8 %, avendomi l'esperienza dimostrato che, negli animali avvelenati, la tollerabilità per l'iniezione endovasale era assai minore, e che di regola non impunemente la quantità dell'8 % poteva essere sorpassata. Anzi, non ho sufficienti dati per stabilirlo indiscutibilmente, ma da parecchie osservazioni mi risulta, che i benefici effetti ottenuti tenendo la trasfusione entro i limiti dell'8 %, mi mancarono affatto quando volli arrivare al 10 %, anzi gli animali resistevano minor tempo all'azione del veleno. Con tutta probabilità il fatto avviene perchè negli animali avvelenati, direttamente od indirettamente l'azione del cuore viene ad esser lesa, risultandone un'incapacità a superare l'ostacolo dell'aumentata pressione endovascolare. È bensì vero che, allo stato normale, esso è facilmente superato anche quando il contenuto vasale aumenta del triplo, del quadruplo e più; dimostrò il Cohnheim che le soluzioni saline iniettate nel sangue lo diluiscono, sì che acquista una fluidità che si può ritenere altrettanto maggiore quanto più viene ad esser diminuita la sua densità. Scorrendo più facilmente il sangue, si comprende che la forza del cuore può vincere la resistenza delle pareti vasali distese tre, quattro volte più del normale, quindi il circolo rimanendo modificato solo sostanzialmente ma non virtualmente, rimangono pure inalterati i fenomeni che ne dipendono.

Ma questo compenso che si stabilisce fra la tensione vascolare e la fluidità del liquido circolante deve avere, come ha, un limite, oltrepassato il quale entra in scena una serie di disordini circolatori coi quali non è più compatibile la vita. — Or bene, pare a me che questo limite debba esser spostato nel caso di preesistenti alterazioni circolatorie e proporzionalmente alla loro gravezza, e tale è appunto il caso degli animali avvelenati, nei quali, ripeto, è difficile che anche la funzione del cuore non venga ad essere, o tosto o tardi, alterata. Ed è perciò, io credo, che non ottenni migliori effetti spingendo troppo la quantità percentuale dell'iniezione endo-

vasale; ebbi invece a convincermi del contrario e mi attenni sempre alla quantità dell'8 °/₀ come limite massimo.

Ora, l'aumento dell'8 °/₀ del peso del corpo non può avere una grande importanza di fronte all'intensità grande dell'avvelenamento che io procurava; per cui l'obbiezione in discorso parvemi non potesse menomare affatto l'importanza de' miei risultati.

Si dirà che ad ogni modo io avrei potuto evitarla aumentando considerevolmente la dose del veleno al disopra del *minimum* che io stabilivo come necessariamente mortale. — Forse con qualche sostanza questo si sarebbe potuto fare, ma con quelle da me adoperate, una quantità eccedente di veleno procurava sintomi tanto energici e così rapidamente letali da non lasciare tempo ad operare la lavatura, o quanto meno al prodursi delle volute secrezioni; ciò è tanto vero che, volendo salvare animali sottomessi ad un forte avvelenamento stricnico, si dovette amministrare il veleno non in un sol colpo (chè allora l'animale sarebbe rimasto morto stecchito al primo cominciare dei sintomi), ma in due o tre volte con qualche minuto d'intervallo l'una dall'altra.

Ma, d'altra parte, sia pure anche che l'aumentato peso del corpo possa avere un'influenza nella riuscita delle mie esperienze, e concorra, insieme alla eliminazione del veleno, al risultato soddisfacente che ho ottenuto, questo sempre rimane; in qualunque modo lo si voglia spiegare, è sempre lo stesso mezzo che mi ha servito allo scopo.

Le mie osservazioni non sono estese ad un numero grande di sostanze, dovendo lottare contro difficoltà da me indipendenti, come mancanza di locali e di personale, scarsità di mezzi e di animali, e pure per questi motivi, solo due anni dopo il principio di queste esperienze, posso presentare un numero discreto di fatti che mi permettono di trarre deduzioni di qualche importanza; di essi, alcuni sono già stati pubblicati in parecchie comunicazioni preventive nel *Bollet-*

[illegible] *Scienze Mediche in* [illegible]

[illegible] vedere se altri, prima di [illegible] proposito, ma nulla mi [illegible] avere stretta attinenza.

[illegible] Comunicazioni comparve nel [illegible]. [illegible] una Comunicazione del [illegible] in Berlino, in cui [illegible] da lui eseguite in [illegible] assai diverso del [illegible] parla brevemente di [illegible] avvelenati con nitrobenzolo, [illegible] risultato, il sangue tolto [illegible] addizionata di zucchero. — [illegible] dimostrare la differenza che [illegible] dei **Landerer**, delle [illegible] perchè non risulta se [illegible] mortali. — Suo scopo era [illegible] dello zucchero nelle [illegible] attivo il cuore prima, e [illegible] del sangue.

[illegible] vengo alle mie esperienze. [illegible], al cloralio, all'alcool ed [illegible], caffeina ed uretano; in queste [illegible]

[illegible] e questi li ebbi colla [illegible] *nitrobenzolo*, coll'*ipnone* e colla [illegible]

[illegible] semplice: incominciavo [illegible] procentuaria massima della so[illegible] che poteva essere tollerata dagli [illegible] che sicuramente li condu[illegible] e l'altro limite ho sempre notato una

certa quantità che poteva o meno essere tollerata, a seconda dei casi.

Queste determinazioni richiedono, è vero, molto tempo, e talora il sagrificio di molti animali; ma sono necessarie per evitare false interpretazioni, non difficili certo in questo genere di esperienze; il fidarsi delle cifre che si trovano nei libri conduce a degli errori gravi, e devo confessare che, avendo io voluto fare qualche volta questo risparmio di tempo e di animali, dovetti ricominciare le esperienze da capo.

Stabilita pertanto la dose necessariamente mortale, l'esperienza del lavaggio s'incominciava con questa; poi, nel caso di successo, si aumentava, e così si arrivava ad una quantità contro la quale il lavaggio non aveva più nessuna efficacia. — Quando, con la minima dose mortale, il lavaggio segnava un insuccesso ripetuto, allora si cercava di aiutarne l'azione combinandolo col salasso, si toglieva perciò una parte del sangue e questa veniva sostituita con altrettanta soluzione salina che si aggiungeva a quella che doveva servire alla lavatura (1).

Questa lavatura io l'ho sempre fatta colla soluzione normale salina (cloruro sodico 0,75, acqua gr. 100). Non ho creduto di complicare per ora le mie esperienze coll'impiego di altre soluzioni; trattandosi di ottenere risultati di una certa importanza pratica, ritenni utile di attenermi ai liquidi più semplici, che si possono in ogni luogo ed in ogni momento ottenere.

Neppure ho creduto di tentare con liquido più semplice, come sarebbe stata l'acqua stillata, perchè, ad onta possa essere tollerata anche in grandi quantità, pure ha un'azione solvente sui globuli rossi, per cui le urine che si raccolgono dopo la sua iniezione contengono sempre emoglobina, e poi perchè i risultati delle esperienze di Richet (2) mi lasciavano il dub-

---

(1) Quest'aggiunta al processo del lavaggio fu applicata specialmente per la morfina.

(2) Richet, « De quelques faits relatifs à la sécrétion urinaire ». (*Compt. Rend. de l'Acad. des Sciences*, 1880).

bio se con essa la secrezione renale si sarebbe effettuata con quella energia sulla quale più specialmente io contava.

L'iniezione della soluzione salina l'ho sempre fatta utilizzando la vena giugulare esterna e sotto ad una moderata pressione, quale poteva essere data da un recipiente contenente circa 300 gr. di liquido, e che con un dislivello di circa 60 cent. comunicava colla vena. — Tale semplicissimo apparecchio mi servì sempre egregiamente: il liquido discendeva per il proprio peso con sufficiente lentezza, e nel centinaio di esperienze che ho fatto in questo modo, neppure una sola volta mi occorse un inconveniente da esso dipendente; invece, nelle poche volte in cui, trattandosi di piccoli animali e dovendosi iniettare quindi poco liquido, preferii far uso di una siringa, non mi mancarono dei sinistri. Il tempo in cui doveva effettuarsi la lavatura, non era prestabilito; variò, come si vedrà in seguito, e come era naturale, a seconda della sostanza, del suo modo d'azione, ecc.

Gli altri dettagli relativi alle mie esperienze, tutte le momodificazioni che ho dovuto introdurre, verranno man mano esposte quando ne sarà il caso.

IV.

Avvelenamento da Stricnina.

Per questa serie di esperimenti mi giovai dei cani, usando, non l'alcaloide puro, ma un suo sale, il solfato, il quale veniva propinato per via ipodermica. — Colla soluzione fresca di questo preparato ne bastano $^2/_{10}$ di milligr. per Kgr. in peso del cane per ucciderlo rapidamente nei primi accessi tetanici, che per regola compaiono improvvisamente e violentissimi. Se però la soluzione non è molto fresca perde alcun poco della sua attività. — E non solo la soluzione, ma il sale stesso, quando non è di data recente, si mostra meno potente; io ho constatato che la stessa sostanza che, alla dose summenzionata era mortalmente tossica, un anno dopo era meno ener-

gica e ne occorrevano $^{3}/_{10}$ di milligr. per Kgr. per provocare indubbiamente la morte. — Perciò, la cifra da me data potendo variare per questa come per altre cause, non ha un valore assoluto, ma solo un valore relativo alle mie esperienze. Essa può, per chi le volesse ripetere, solo servire come punto di partenza per risparmio di animali e di tempo; ad essere poi rigorosi converrà, d'ogni nuova soluzione che si adopera, stabilire sempre il grado di tossicità. — Ciò è necessario per la stricnina, come per tutte le altre sostanze che sono dotate di un'alta potenza tossica a piccole dosi, giacchè per questa circostanza, anche le minime differenze quantitative hanno un valore non indifferente e devono essere calcolate con precisione. Nei cani, per esempio, e io l'ho visto più volte, la stricnina ha un'azione così violenta, perchè basti sorpassare di poco la dose necessariamente mortale per avere un primo accesso di convulsioni strichiche così grave che non è tollerato. È questa la ragione per la quale io, volendo spingere la prova dell'efficacia del lavaggio in questo avvelenamento a dosi maggiori di quelle che io avevo veduto come mortali, dovetti giovarmi di un artificio, quello cioè di somministrare la quantità di veleno che io volevo, non tutta in un colpo, ma a più riprese, con qualche minuto di intervallo, nel tempo che decorre dall'amministrazione del veleno alla prima comparsa dei sintomi.

Nell'avvelenamento da stricnina, la lavatura io l'ho sempre cominciata al primo insorgere dei sintomi, quindi 8-10-15′ al più, dopo l'amministrazione.

Perciò, prima ancora di propinare il veleno, l'animale doveva essere preparato sul tavolo d'operazione e tutto pronto per la trasfusione. E siccome, così legati i cani, non si possono rilevare quei fenomeni precursori che annunziano la vicinissima comparsa dell'accesso stricnico, quindi la trasfusione si incominciava che questo era già in corso, l'iniezione perciò si doveva fare con una certa pressione; ma tuttavia non si vinceva sempre la tensione endovasale e l'operazione aveva allora una certa durata.

Ora, quando il primo accesso non era tanto intenso e permetteva che tutta o in gran parte la soluzione salina da iniettarsi passasse piuttosto rapidamente, essa valeva subito a diminuire la violenza delle convulsioni successive. Finita la trasfusione, slegato l'animale, si metteva in un angolo tranquillo, lungi dagli eccitamenti esterni. — Naturalmente gli accessi stricnici si rinnovavano, ma non molto violenti, a meno di forti eccitamenti; in generale, dopo non molti minuti, incominciava un abbondante getto di urina che si ripeteva più volte a brevi intervalli, e in questo caso l'esito favorevole dell'esperienza era immancabile. Gli accessi diminuivano in numero ed in intensità, e poche ore bastavano a rimettere il cane nelle primitive condizioni.

Ecco ora alcune delle mie esperienze che tengo registrate in numero di 18.

Esperienza I.

(Corrispondente alla 3ª del registro).

Cane del peso di Kgr. 8.

Iniezione sottocutanea di 2 decimilligrammi per Kgr. (Solfato di stricnina).

Non si fa lavatura.

Dopo 10 minuti l'animale dà segno di malessere, poi di un tratto piomba a terra irrigidito. — Questo primo accesso dura mezzo minuto circa; qualche minuto di tregua, quindi nuovo accesso più violento del primo, e così di seguito per circa dieci minuti, senza che l'animale si muova dalla posizione presa nel primo accesso; un ultimo violento accesso lo lascia esanime.

Esperienza II.

(Corrispondente alla 4ª del registro).

Cane da caccia. — Peso K. 18,100.

Ore 9,00'. — Iniezione sottocutanea di decimilligr. 2,5 per Kgr.

» 9,09'. — Incominciano le convulsioni stricniche.

L'animale essendo preparato, si apre la cannula e si fa la trasfusione nella proporzione dell'8 %; nessun incidente, accessi leggeri e brevi.

Ore 9,20'. — Si toglie dal tavolo e si abbandona in un angolo. — Sta sdraiato, non tenta di muoversi. — Muscoli rilasciati.
» 9,25'. — Nuovo accesso piuttosto lungo; appena finito abbondante urinazione, seguìta in breve da altre; intanto nuovi accessi non intensi e brevi.
» 9,45'. — L'animale ha cambiato posto, ma appare stanco; lievi contrazioni per eccitamenti.
» 2 pom. — In questo frattempo il cane ha seguitato tratto tratto a mingere; scomparsi i sintomi dell'avvelenamento.
» 4 » — Ha mangiato ed ora è completamente rimesso.

Esperienza III.

(Corrispondente alla 6ª del registro).

Cane robusto da campagna. — Peso Kg. 20.
Ore 2,30'. — Iniezione sottocutanea di decimilligr. 3,7 per Kgr. in una sol volta.
» 2,36'. — Incominciano i fenomeni convulsivi.
Lavaggio. — Si fa stentatamente per il ripetersi degli accessi in modo violento, che rallentano il passaggio del liquido.
» 2,55'. — L'animale è rimesso a terra, ma le convulsioni riprendono in modo allarmante.
» 3,00'. — Abbondantissima urinazione.
» 3,20'. — Si ripete due volte, intanto accessi meno violenti.
» 4,00'. — Le convulsioni si andarono facendo sempre più rare; ora non si hanno più spontaneamente, con eccitamenti diversi si provocano solo scosse momentanee. Altre urinazioni.
» 6,30'. — L'animale ha già ripreso le forze e mangia.

Nelle esperienze successive, amministrando il veleno alla dose di 4 decimilligr. per Kgr., non ebbi che insuccessi; generalmente gli animali morivano durante la trasfusione o immediatamente dopo. Allora mi decisi a propinare il veleno a dosi refratte; con questo artificio, senza menomare l'importanza della lavatura, ho potuto eliminare il pericolo immediato e rendere possibile col processo del lavaggio, il far eliminare forti quantità di veleno.

Esperienza IV.

(Corrispondente alla 9ª del registro).

Cane robusto. — Peso Kgr. 12,200.

Ore 1,30'. — Iniezione sottocutanea di 5 decimilligr. per Kgr. in due volte, a tre minuti di distanza l'una dall'altra.

» 1,40'. — Comparsa dei sintomi.

Lavaggio senza incidenti e piuttosto rapido.

» 1,48'. — Rimesso a terra, accessi violenti che lasciano l'animale quasi esanime.

» 1,55'. — Nuovo accesso meno violento seguìto dalla solita emissione, piuttosto abbondante di urina, che è presto seguìta da altre.

» 2,40'. — Condizioni migliori. — Spontaneamente non si hanno che leggere convulsioni. — Altre urine.

Alla sera il cane è completamente ristabilito.

Esperienza V.

(Corrispondente alla 10ª del registro).

Cane giovane. — Peso Kgr. 9,200.

Iniezione di decimilligr. 6,2 per Kgr., in tre volte, con due minuti d'intervallo.

Dopo 15 minuti dalla prima iniezione accesso violentissimo.

Lavaggio. — Soliti fenomeni.

Esito. — *Guarigione*.

Tralascio di citare altre esperienze eseguite nelle stesse condizioni delle ultime due, per non dilungarmi inutilmente. L'esito fu sempre felice.

La dose però adoperata nell'ultima esperienza riportata fu la massima tollerata. Con quantità maggiori, il lavaggio, quando si poteva fare, non serviva a nulla, perchè gli animali morivano troppo rapidamente. In questi casi ho cercato di associare al mio procedimento anche il salasso, estraendo il 3 % di sangue e sostituendolo con altrettanta soluzione sodica che si aggiungeva a quella che rappresentava l'8 %, e ciò coll'intendimento di esportar col sangue una certa quan-

tità di veleno. Ma a nulla valse questa modificazione, la morte avveniva sempre rapidamente.

In un solo caso mi giovò, perchè, per errore di calcolo, si estrasse il 4,5 °/₀ di sangue: l'animale rimase accasciato, poco sensibile agli agenti esterni, e con deboli convulsioni, ma alla sera fu trovato morto, probabilmente per anemia.

Negli avvelenamenti con fortissime dosi ho tentato un'altra variante, che consiste nel far precedere l'iniezione sodica all'avvelenamento; ma sempre con risultato negativo, anche suddividendo il veleno in parecchie porzioni.

Si può pertanto conchiudere che nell'avvelenamento stricnico il processo della lavatura dell'organismo *ha una reale efficacia, ma questa efficacia è limitata solo per una quantità tripla di quella che è necessaria per uccidere in modo certo e rapido l'animale.*

Naturalmente poi, nel corso di queste esperienze ebbi anche dei disastri; così, in quella corrispondente alla 5ª del registro, l'animale morì colla dose di decimilligr. 2,5 per Kgr. appena finita la trasfusione, sotto un accesso che lo lasciò morto per asfissia.

Così, in quella segnata al N. 11, l'animale morì durante la trasfusione sotto un accesso accompagnato da vomiti di sangue. Ma questi insuccessi non distruggono e nemmeno possono diminuire l'importanza dei risultati ottenuti nelle altre esperienze, nelle quali anche è da notarsi la rapidità d'azione della lavatura, sì che gli animali sono prestissimo tolti al pericolo della morte che li minaccia.

Devo peraltro aggiungere che l'esito letale non è sempre del tutto scongiurato, ma solo allontanato talvolta, e questo, quando manca od è oltremodo scarsa l'emissione delle urine, uno degli elementi più importanti per il felice successo della lavatura, e valga in prova il seguente esempio.

Esperienza VI.

(Corrispondente alla 15ª del registro).

Cane Peso Kgr. 8,200.

Ore 9,00'. — Avvelenamento con 3 decimilligr. per Kgr. in una sol volta.

» 9,15'. — *Lavaggio* nella solita quantità, e al solito tempo, con pronta remissione di sintomi.

» 9,45'. — Tregue di molti minuti con accessi forti. — *Poche traccie di urina.*

» 10,30'. — Seguita lo stesso stato. — Nessuna urinazione.

» 11,00'. — L'animale si trova morto.

Quanta differenza fra il risultato presente e quello delle precedenti esperienze! ma in questo caso, per ragioni che la autopsia non mi rivelò, fu nulla la secrezione dell'urina, il veleno quindi rimase in corpo e continuò ad agire sino a portar la morte, ed il solo vantaggio che si ottenne colla lavatura si fu quello di prolungare la vita; senza il lavaggio non avrebbe potuto resistere più di mezz'ora alla violenza dell'avvelenamento.

V.

Avvelenamento acuto da alcool.

Anche le esperienze che riguardano questa sostanza furono coronate da felici risultati. Esse furono eseguite sui conigli, poichè questi animali sono meglio indicati per il sondaggio dello stomaco, unica via per la quale era possibile provocare un'intossicazione alcoolica acuta, ma, più che tutto, perchè i fenomeni dell'ebbrezza alcoolica nei cani li rende di maneggio assai difficile.

Adoperai l'alcool del commercio che veniva diluito con altrettanta acqua per evitare una soverchia intensità nei fenomeni locali. Esso, in molti animali, già alla dose di gr. 7 per Kgr. provoca dei fenomeni gravissimi, se non sempre, la

morte. — Questa è, si può dir, certa con 9 gr. per Kgr.; è indubitata e rapida, in ogni caso, con 10 gr. per Kgr. Con questa dose, i sintomi dell'avvelenamento che non tardano ad apparire sono i seguenti: dopo pochi minuti dall'introduzione dell'alcool, il coniglio si mostra instupidito; dopo 20-30 minuti al più non si regge sulle gambe e cade poco dopo in coma profondo, con insensibilità completa o quasi, il respiro dapprima è ansante e stertoroso, i battiti del cuore forti e frequenti.

Se l'animale è abbandonato a sè, questo fatto dura un'ora o molto più, secondo i casi; ma poi il respiro si fa molto più leggero, s'indeboliscono i movimenti del cuore, a poco a poco si rallenta la respirazione e il cuore si fa sempre meno attivo, e adagio adagio l'animale si estingue; la morte arriva in un tempo variabile da tre a sei ore, probabilmente a seconda del maggior o minor contenuto stomacale al momento dell'iniezione dell'alcool.

Con quantità maggiori del $^{10}/_{000}$ le cose vanno più alla lesta, e in genere l'animale non vi sopravvive che tre ore al massimo.

Facendo la lavatura, che era regola di eseguire quando il sopore era completo, i suoi benefici effetti si potevano osservare rapidamente: la respirazione, da ansante e stertorosa, si faceva calma e quasi normale, permaneva il sonno profondo accompagnato da insensibilità quasi assoluta; non tardavano, nei casi felici, a comparire abbondanti emissioni d'urina, e dopo quattro o cinque ore l'animale aveva sorpassato il pericolo della morte e il rimettersi completamente non era più questione che di qualche ora.

In queste esperienze ebbi a compagno il Dottor Vittorio Remedi, Aiuto della Clinica Chirurgica in Siena.

Nulla ho da aggiungere sul metodo che noi adottammo per operare, ci servì quello usato colla stricnina, colla differenza che gli animali, dopo la lavatura, venivano messi in una cassetta sopra un lenzuolo ripiegato che assorbivano le urine quando venivano emesse, e che potendosi rivoltare nelle parti

lasciate asciutte, ci permetteva di giudicare senz'altro della quantità delle medesime.

Ecco ora alcune delle nostre esperienze che scelgo fra le 16 che tengo a registro.

Esperienza I.

(Corrispondente alla 3ª del registro).

Coniglio maschio, robusto. — Peso Kgr. 2.

Ore 9,30′ ant. — Iniezione esofagea del $^{10}/_{000}$ del peso dell'animale, quindi gr. 20.

» 9,45′ » — È sveglio, ma non si regge più sulle gambe.

» 10,00′ » — Coma e respiro ansante; insensibilità.

» 10,15′ » — *Lavaggio* nelle quantità dell'8 $^{0}/_{0}$.

» 11,00′ » — Sempre comatoso, respiro più tranquillo. *Nessuna traccia di urina.*

» 12,00′ » — *id.* *id.*

» 12,30′ » — Battiti cardiaci quasi impercettibili, respiro lieve, superficiale; escursioni toraciche appena sensibili.

» 12,45′ » — L'animale non dà più segno di vita.

Esito. — *Morte.*

Mancò dunque, in questo caso, al suo effetto, il processo della lavatura; ma, come ho già riferito, lo stesso caso mi era occorso lavorando colla stricnina: anche qui la mancanza dell'emissione urinosa non poteva essere che un fatto accidentale, avendo trovato poi all'autopsia che la secrezione non difettava essendo la vescica distesa da molto liquido.

Non demmo quindi molta importanza all'insuccesso, e le esperienze successive dimostrano che avemmo ragione.

Esperienza II.

(Corrispondente alla 4ª del registro).

Coniglio. — Peso Kgr. 1.

Ore 9,00′. — Iniezione esofagea di 10 grammi d'alcool.

» 9,30′. — Coma profondo e i soliti sintomi.

Ore 9,45'. — *Lavaggio* nelle quantità dell'8 $^{0}/_{0}$.
» 10,30'. — *Traccie abbondanti di urine.* — Coma, respiro calmo, insensibilità.
» 11,00'. — Si ebbero altre due urinazioni, ed una terza sollevando l'animale per rivoltare il lenzuolo.
» 12,00'. — L'animale è coricato ma sveglio, la sensibilità è ritornata.
Nuove urine.
» 1,00' pom. — Completamente ristabilito. — Messo a terra si regge e cammina.

Ai N. 5, 6 del registro, l'esperienza è ripetuta nelle medesime condizioni e sempre col risultato positivo.

Esperienza III.

(Corrispondente alla 10ª del registro).

Coniglio forte. — Peso Kgr. 2,200.
Ore 2,00' pom. — Iniezione esofagea di gr. 30 di alcool, poco meno quindi del $^{14}/_{000}$.
» 2,30' » — Coma. — *Lavatura* all'8 $^{0}/_{0}$.
» 3,00' » — Molte urine ma respiro sempre ansante.
» 4,00' » — Altra urina e abbondante.
» 5,00' » — Id. id.
» 8,00' » — Si trova l'animale più tranquillo: respiro lieve — moti cardiaci ancora vigorosi. — Alzandolo per rivoltare il lenzuolo, perde spontaneamente una considerevole quantità di urina.
Al mattino seguente il coniglio è perfettamente ristabilito.

Come vedesi, con questa dose, anche dopo la lavatura, i fenomeni dell'intossicazione durarono molto tempo; ciò non impedì il buon risultato dell'esperienza e ci dimostrò come l'iniezione salina potesse esercitare la sua utile influenza anche per un tempo relativamente grande. Noi non abbiamo spinto più in là le nostre prove, tanto più che, operando sui conigli, sapevamo di aver da fare con animali a troppo variabile resistenza, mentre sarebbe stato necessario trovarla sempre uniforme per poter trarre dal risultato un giudizio

appropriato. D'altronde, il nostro scopo era raggiunto, e si scarseggiava troppo di animali per sacrificarne al di là del bisogno.

Piuttosto, poichè i fenomeni d'intossicazione procedevano con abbastanza lentezza per lasciarci tutto il tempo di operare, e quelli che conseguitavano la lavatura erano chiari e precisi, ci siamo proposti di seguitare ancora nelle esperienze allo scopo di vedere quale era il minimum della trasfusione salina che dovevamo raggiungere per ottenere effetti soddisfacenti.

Fin qui noi avevamo sempre veduto che la quantità dell'8 $^0/_0$ era bene tollerata dai conigli, ma non sempre; era certo che, col diminuirla, si sarebbe evitati quegl'inconvenienti che pur troppo talora mandarono a male le esperienze; ma dubitavamo se, con tale diminuzione, il risultato ci avrebbe corrisposto. Per cui incominciammo una nuova serie di ricerche le quali ci condussero alla conclusione, che una trasfusione di una quantità di soluzione sodica inferiore al 6 $^0/_0$ rimaneva inefficace; che invece, nella quantità del 6 $^0/_0$, si avevano bensì effetti più tardivi, ma l'animale sopravviveva; il miglioramento intanto incominciava a manifestarsi, con ciò che, anche senza emissione di urine, la morte non sopravveniva nel periodo di tempo che di solito si osservava quando gli animali erano abbandonati senza trasfusione; che anzi, pur rimanendo gravi i fenomeni dell'intossicazione, le funzioni del cuore e del polmone rimanevano energiche (sappiamo che l'affievolirsi di queste funzioni era un sintomo precursore della morte non lontana), e questo certo per il fatto che dissi più sopra, cioè che la sostanza velenosa subiva una certa diluzione e quindi perdeva parte della sua efficacia; ciò dava tempo ad una maggiore eliminazione per le vie respiratorie prima, e poi a quella delle vie renali, la quale, quando incominciava, seguitava rapidamente sino al ristabilimento dell'animale.

Valgano in prova i seguenti esempi.

Esperienza IV.

(Corrispondente alla 12ª del registro).

Coniglio già adoperato in precedenti esperienze. — Peso Kgr. 2.
Iniezione di alcool $^{10}/_{000}$.
Dopo $^{1}/_{2}$ ora coma, trasfusione del 7 $^{0}/_{0}$.
Lo stato comatoso dura invariato per tre ore, respiro sempre forte; moti del cuore validi. A questo punto cominciano a vedersi traccie di urina, dopo altre due ore si vede un leggero miglioramento: respiro più calmo che coincide con abbondanti urinazioni.
Dopo otto ore l'animale è sveglio, ma ancora sotto l'influenza dell'alcool e stenta a reggersi sulle gambe. Solo al dimani è perfettamente ristabilito.

Esperienza V.

(Corrispondente alla 13ª del registro).

Coniglio. — Peso Kgr. 2,500.
Ore 9,00′ ant. — Iniezione esofagea del $^{10}/_{000}$ di alcool.
Dopo un'ora coma profondo.
Lavatura al 6 $^{0}/_{0}$.
Cinque ore dopo nessuna traccia di urina, respiro forte; moti del cuore validi.
Sette ore dopo, prime emissioni di urina.
» 9,00′ pom. — Altre urine; miglioramento deciso; però l'animale è ancora assopito, non può tener sollevata la testa.

Alla mattina seguente si trovano nuove traccie di urine; l'animale non si è mosso. Più tardi si ristabilisce perfettamente.

Esperienza VI.

(Corrispondente alla 16ª del registro).

Coniglio. — Peso Kgr. 2,400.
Iniezione alcoolica $^{10}/_{1000}$.
Un'ora dopo lavatura al 5 $^{0}/_{0}$. — Nessun miglioramento, morte dopo 4-5 ore.

È inutile aggiungere altre parole, i risultati di queste esperienze parlano troppo chiaro.

VI.

Avvelenamento col cloralio.

Dopo quanto ho detto nelle precedenti esperienze, sarò breve in queste fatte col cloralio, nelle quali ebbi compagno il Dottor Vittorio Martini, Assistente alla Clinica Terapeutica. Anche con queste sostanze i risultati furono favorevoli.

Le esperienze sono registrate in N. di 14, vennero primitivamente tentate sui cani; però, la quantità relativamente grande di sostanza che si doveva adoperare per ottenere un avvelenamento letale, ne impediva l'applicazione sottocutanea, e d'altra parte, l'iniezione endovasale e peritoneale potendo provocare fatti gravi oltre quelli dell'avvelenamento, dovendosi perciò ricorrere alla sonda esofagea, credemmo meglio di valerci dei conigli, i quali ci offrivano anche il vantaggio di risentire più potentemente e per un maggior tempo gli effetti del veleno.

La quantità di idrato di cloralio necessaria a determinare con l'iniezione gastrica la morte in un coniglio in due o tre ore di tempo, abbiamo constatato essere di 1 gr. per Kgr. in peso dell'animale. Però, anche gr. 0,80 è già quasi sempre letale, solo la morte non è così rapida.

Dei risultati ottenuti col lavaggio, oltremodo soddisfacenti e positivi, valga il seguente esempio:

Due conigli di egual peso (Kgr. 1,500 per ciascuno) provenienti dalla stessa nidiata, ed appena ricevuti in laboratorio vengono contemporaneamente avvelenati coll'iniezione esofagea di gr. 1,5 rispettivamente di cloralio idrato sciolto in 30 cc. d'acqua.

Dopo 0,20' sono profondamente addormentati, ed in uno di essi si pratica il *lavaggio* colla solita soluzione e nella solita quantità dell'8 %; l'altro si abbandona a sè.

» 2,00' — Ambedue sempre profondamente addormentati; respirazione stertorosa; muscoli rilassati.

» 2,30' - Il coniglio al quale non venne praticato il *lavaggio*

presenta una considerevole diminuzione nel numero delle respirazioni che sono ridotte a 8-10 per minuto. Da questo momento si fanno sempre più rare tanto che dopo mezz'ora o poco più sono completamente cessate. — *Morte*.

Nell'altro in cui venne eseguita la *lavatura* la respirazione sempre stertorosa è pur sempre frequente; sul panno su cui giace si hanno i segni di una discreta emissione d'urina.

Dopo 4,00′ — Continuano le stesse condizioni: si ha ancora emissione d'urina. — L'indomani mattina egli ha abbandonato il giaciglio che si trova completamente bagnato per l'urina emessa nella notte. — *Guarigione*.

In altre quattro esperienze ripetute colla stessa quantità di veleno, il risultato riuscì sempre uguale; come sempre poi, si ebbe la morte in un tempo variabile da due a quattro ore, in altri cinque animali che, avvelenati colle stesse dosi, si abbandonarono a sè.

Dopo la pubblicazione della Nota preventiva di queste esperienze ho dovuto riprenderle per altro scopo, ed ho riconosciuto che la lavatura può ancora esercitare la sua benefica influenza portando la dose da 1 gr. ad 1,5 per Kgr., ma, naturalmente, il miglioramento non si accentua che molto più tardi, e, per di più, il risultato non è sempre certo; su cinque esperienze, due sole ebbero esito buono.

Con dosi ancora maggiori, il coniglio muore in meno di due ore; già dopo un'ora, le condizioni appaiono gravi e la lavatura non è perciò atta a portar alcun beneficio.

Tutto questo però non toglie che, anche nell'avvelenamento col cloralio, sempre quando non sia di tale forza da esercitare un troppo rapido affievolimento nelle funzioni del cuore e dei polmoni, si può scongiurar la morte, come per l'alcool e la stricnina, mercè il meccanismo secretorio che entra in giuoco dopo la trasfusione endovasale.

VII.

Avvelenamento col nitrato di aconitina (1).

Nell'incominciare questa serie di esperimenti, io non mi nascondevo che andavo incontro a gravi difficoltà, inquantochè sapevo che questo alcaloide ha un'azione molto complessa e poco nota. In generale, i trattatisti ammettono che esso agisca più specialmente sul cuore e sui centri nervosi che vengono paralizzati, prevalendo nei mammiferi l'azione sul centro respiratorio. È detto anche che tale sostanza provoca un aumento negli stimoli secretori, che eccita le estremità dei nervi sensibili della cute e delle mucose, e le estremità dei nervi motori, per cui può provocare convulsioni generali oppure contrazioni fibrillari; si ha insomma una grande abbondanza di sintomi diversi, e di essi alcuni mi preconizzavano lo stesso insuccesso che avevo avuto per altre sostanze, come vedremo in appresso. Se non che, il veder sempre accennato fra i più caratteristici quello dell'aumento degli stimoli, vidi in questo una speranza di riuscita, senza della quale non mi sarei accinto a perdere il tempo e ad un inutile sacrificio di animali.

Nel determinare poi la quantità percentuale venefica, ho subito constatato che, nello stesso modo che predominava ora un gruppo di fenomeni, ora un altro, con esito diverso per la durata della vita, poteva anche mancare od essere appena accennato quello sul quale invece facevo a fidanza, quale era quello dello stimolo colla secrezione urinaria. Per questo diverso modo di comportarsi dei diversi organismi avvelenati con l'aconitina, fu difficile determinarne il potere tossico; ad ogni modo, per essere breve, dirò che conchiusi che, per la dose di 1 milligr. per Kgr. si poteva avere una morte rapidissima per asfissia quando i fenomeni si localizzavano sul

(1) Proveniente dalla casa Merck.

sistema nervoso centrale. Essendo prevalentemente attaccato il centro respiratorio, incominciava subito una gravissima dispnea e l'animale moriva in preda a convulsioni.

Colla stessa dose invece, se erano alquanto risparmiati i centri nervosi, si avevano sempre dispnea, vertigini, convulsioni più o meno; questi fenomeni si accompagnavano con vomiti, defecazioni, perdita di bava ed altri sintomi meno importanti; ma se l'animale adoperato era robusto, tutto era tollerato, e dopo tre o quattro ore si poteva dire fuori di pericolo. La dose invece di 2 milligr. per Kgr. può considerarsi come indubbiamente mortale, solo che la morte poteva avvenire nella prima mezz'ora con affanno o fenomeni convulsivi, oppure dopo quattro o cinque ore di spasimi, oppure tutto ad un tratto cessava la vita per arresto del cuore dopo un tempo variabile.

Stabilita questa dose, ho fatto 12 esperimenti con questa sostanza, adoperando i cani; in solo quattro casi ebbi esito felice, avendo procurato l'avvelenamento prima con 2 milligr. per Kgr., poi con 3.

I casi favorevoli, lo dico ora, per non riportare tutti gli esperimenti, si verificarono quando mancò il predominio dei fenomeni nervosi (che avrebbero ucciso troppo presto l'animale) e quando, fra le secrezioni che aumentavano, si notava anche quella dei reni; questa mancando, nonostante il lavaggio, gli animali soccombevano lottando fra la vita e la morte per parecchie ore.

Ed è strano anche che la secrezione renale era sempre tarda a comparire, ma, una volta presentatasi, gli stimoli del mingere si ripetevano con straordinaria frequenza e gli animali sopravvivevano. In un caso poi lasciai, dopo otto ore, il cane in buone condizioni, con sole traccie delle passate sofferenze, e lo trovai al mattino seguente morto. E questo caso non lo aggiunsi fra i favorevoli, benchè dalle mie note risulti che, al momento in cui cessai l'osservazione, i fenomeni dell'intossicazione erano passati da un po'.

Per le grandi sofferenze che questo veleno induce negli ani-

mali di esperimento, non ho tentato ulteriori prove con quantità maggiori di 3 milligr. per Kgr.

Ma, non ostante la variabilità dell'azione dell'aconitina, mi parve che i buon risultati, che avevo ottenuti, bastassero a deporre in favore del procedimento della lavatura, anche con questo avvelenamento.

Avendo esposto dettagliatamente i risultati finali delle mie esperienze, stimo inutile di riportarle.

VIII.

Avvelenamento colla paraldeide.

Queste esperienze furono fatte sui conigli, nei quali mi fu assai facile trovare la quantità proporzionale al peso, colla quale si produce un avvelenamento senza riserva mortale, giovandomi delle cifre già date dal Cervello nel suo studio sopra questa sostanza (1).

La quantità massima tollerata è di gr. 2 per Kgr. iniettata nello stomaco colla sonda; con gr. 2,5 si può avere ancora qualche guarigione spontanea; invece, per la quantità di gr. 3 per Kgr., la morte è certa anche per il più robusto coniglio e arriva in 6-7 ore, più presto se si va a 4-5 gr.

Agisce producendo una profonda narcosi che incomincia dopo 8-10 minuti dalla propinazione; non è preceduta da stadio di eccitamento, come avviene per altre sostanze che producono narcosi. Con avvelenamenti non molto forti, il cuore si mantiene con movimenti energici per due o tre ore e la respirazione si mantiene calma, forse più lenta e superficiale; però, l'animale, abbandonato a sè, si estingue a poco a poco; diminuisce l'attività cardiaca, la respirazione si fa sempre più lenta e leggera e infine tutto cessa. Naturalmente, con avvelenamenti forti, questa successione di fenomeni va più rapidamente.

(1) V. Cervello, « Sull'azione fisiologica della paraldeide, » ecc. (*Arch. per le Scienze Mediche*, Vol. VI).

Ecco ora alcune esperienze; per brevità tralascio quelle alle quali ebbi risultati negativi, non avendo fatto il lavaggio.

Esperienza I.

Coniglio. — Peso Kgr. 2,050.

Ore 9,30′. — Iniezione colla sonda gastrica gr. 6,25 di paraldeide sciolta in 40 cc. d'acqua, quindi poco più di gr. 3 per Kgr.

» 9,45′. — È già incominciato il sopore.
Lavaggio all'8 °/₀ con soluzione sodica.

» 11,00′. — Sonno profondo, tranquillo; finora nessuna traccia di urina.
Insensibilità completa.

» 1,30′. — Fu trovato il lenzuolo bagnato da molta urina; sollevando l'animale per metterlo sull'asciutto, cade spontaneamente altra urina che tramanda un forte odore di paraldeide.
Sempre insensibile. — Moti del cuore un po' deboli.

» 5,30′. — Dorme sempre; però la sensibilità è un poco risvegliata.
In questo frattempo si ebbero altre emissioni di urine.

» 8,00′. — Ancora addormentato. — Respirazione più forte; moti cardiaci frequenti e forti; toccato e scosso si risveglia e alza il capo.
Alla mattina seguente fu trovato completamente ristabilito.

Notisi solo che un coniglio di controllo, avvelenato nel medesimo tempo colle stesse quantità, e parimenti robusto, fu trovato morto dopo cinque ore dalla propinazione del veleno.

Esperienza II.

Coniglio. — Peso Kgr. 1,690.

Ore 8,40′. — Iniezione gastrica di gr. 8,25 di paraldeide, cioè poco meno di gr. 5 per Kgr.

» 9,00′. — Dorme. — *Lavaggio.*

» 11,00′. — Soliti fenomeni. — Traccie di urine ma in poca quantità.

Ore 12,30′. — Soliti fenomeni. — Urina abbondante.
Moti del cuore affievoliti; respirazione lenta superficiale.
» 1,30′. — Si alza per metterlo sull'asciutto, e spontaneamente si ha emissione di una grande quantità d'urina.
» 2,00′. — Non si nota ancora alcun miglioramento.
» 4,00′. — Si ebbero nuove emissioni di urine, ma lo stato dell'animale è invariato, solo la sensibilità sembra un poco risvegliata.

Si riprende l'osservazione alle 10 di sera dello stesso giorno, e si ritrova l'animale molto migliorato: si sveglia facilmente, il cuore batte abbastanza forte, la respirazione è più frequente.

Si ebbero nuove urinazioni.

Alla mattina seguente l'animale non è ancora completamente rimesso: è stordito, cammina malvolentieri e barcollante. Ma nella giornata ritorna vispo e mangia insieme agli altri coi quali venne riposto. — Esito *guarigione*.

Stimo inutile riportare altre esperienze che ebbero felice successo e quelle nelle quali, avendo elevata la quantità della paraldeide al di là di 5 gr., non mi fu mai possibile di ottenere la guarigione, per quanto, nelle 3-4 ore che l'animale durava in vita, colla compressione del ventre cercassi due o tre volte di far evacuare l'urina che si andava raccogliendo in vescica.

IX.

Avvelenamento coll'uretano e colla caffeina.

Dopo quanto ho detto fin qui, credo inutile diffondermi sui dettagli delle esperienze che si riferiscono a queste sostanze, ne comunicherò sommariamente i risultati.

Uretano. — Questa sostanza (1), da poco introdotta in terapeutica per le sue qualità ipnotiche, può, come tutte le altre che hanno la stessa azione, provocare un avvelenamento seguito da esito letale.

(1) Quella da me usata proveniva dalla casa Trommsdorf.

Le esperienze furono fatte sui conigli che ne risentono l'azione senza bisogno di somministrarne forti quantità come succede pei cani; la sostanza fu somministrata per la via gastrica; da 50-60 centigr. per Kgr. non esercita che una debole azione; con 90 centigr. si ha già un sonno che si prolunga per varie ore con respiro superficiale lieve e battiti cardiaci che appena si percepiscono durante l'acme dell'azione dell'uretano. — Con 1 gr. per Kgr. tali fenomeni si aggravano e il coniglio si trova morto popo 8-12 ore.

Le lavature eseguite col solito processo hanno salvato conigli avvelenati con gr. 1,25-1,50 di uretano per Kgr.; il miglioramento si avverte presto; dopo 1-2 ore dalla propinazione del veleno e successivo lavaggio si ha una prima abbondante emissione di urina, altre ne succedono tratto tratto e dopo un altro poco l'animale è già svegliato del suo torpore; toccandolo si scuote e tenta di muoversi; infine, dopo 4-5 ore è completamente ristabilito.

Caffeina. — Ho fatto uso di un sale doppio, il benzoato di caffeina e sodio (Trommsdorf), e lo amministrai nei conigli per la via gastrica in soluzione di $^1/_{10}$ d'acqua stillata.

La dose di gr. 0,50 per Kgr. è la massima tollerata; con gr. 0,60 i conigli lasciati tranquilli muoiono dopo 10-12 ore; la morte poi avviene tanto più presto quanto maggiore è la quantità di veleno adoperata; sempre arriva dopo un accesso tetanico.

Il lavaggio può giovare anche in questo avvelenamento; ancora colla dose di 1 gr. per Kgr., il doppio quindi della massima tollerata, ho potuto avere successo favorevole; in questo caso però bisognava lasciar gli animali ben tranquilli in modo che nessun eccitamento potesse a loro pervenire, in quantochè la caffeina mantiene per lungo tempo la sua influenza sui centri nervosi, così che, mentre l'animale sembra perfettamente guarito dopo 12 ore, invece, procurandogli un forte eccitamento può ancora cadere in un accesso tetanico che non sempre è tollerato. — Per altro, ripeto che questo

[illegible] che con forti avvelenamenti, quelli [illegible] 4-5 ore, e anche meno, uccidevano i conigli abbandonati [illegible].

[illegible] la serie di esperienze nelle quali ho ottenuto [illegible] ora brevemente quelle in cui, al [illegible] sgraziato.

I.

[illegible] preparati di morfina.

[illegible] esperimenti il predetto Dottor Vit[illegible] preparato di cui facemmo esclusivamente [illegible] di morfina, e le esperienze furono eseguite [illegible] per la [illegible] grande resistenza agli effetti tossici di [illegible] amministrata tanto per la via ipodermica che per [illegible] procurammo l'avvelenamento introducendo [illegible] nel sangue, per via delle vene, forti soluzioni di [illegible] di morfina. La dose necessaria per uccidere [illegible] cane fu trovato essere di 10 centigr. per ogni Kgr. di peso dell'animale. È bene osservare che in un animale anche questa dose non fu sufficiente a farlo morire, mentre la dose di 6-8 centigr. produceva soventi l'esito letale in 4-5 ore ed anche meno.

I fenomeni dell'avvelenamento si manifestavano immediatamente: l'animale non era ancora tolto dal tavolo d'operazione che era già profondamente addormentato; alcune volte moriva, senz'altri fenomeni, in poche ore; altre volte si manifestavano dei fenomeni convulsivi, ed allora la vita poteva durare ancora 12 ore e più.

Le trasfusioni della soluzione sodica vennero fatte o durante il periodo del coma, oppure durante il periodo dei fenomeni convulsivi; nel primo caso 1-2 ore dopo il praticato avvelenamento, nel secondo caso dopo 5-6 ore. Ma sempre il risultato fu negativo. Non ostante la trasfusione sodica, se non si manifestavano fenomeni convulsivi, il cane moriva in po-

che ore; ma se si presentavano i fenomeni convulsivi, sia prima che dopo la trasfusione, la morte forse ritardava, ma generalmente arrivava entro le 24 ore. Una sol volta il cane avvelenato con 10 centigr. per Kgr. guarì, e dopo 48 ore era completamente rimesso; ma non si può dare molta importanza a questo caso isolato fra le molte esperienze da noi eseguite, poichè dicemmo più sopra come tale dose venne una volta tollerata anche senza trasfusione sodica.

E concludemmo che la trasfusione endovasale, utile negli altri avvelenamenti già sperimentati, non ha nessuna efficacia negli avvelenamenti con dosi mortali di morfina, nei quali noi abbiamo variato in più modi i nostri esperimenti, ma sempre con risultato negativo, e crediamo aver trovata ragione di questo fatto in ciò, che in questi avvelenamenti si ha un forte abbassamento nella pressione sanguigna, per cui cessano di funzionare gli emuntori naturali; ed invero, per quanto le trasfusioni si facessero con quantità talvolta superiore all'8 % del peso dell'animale, pure non si osservò mai nè presto, nè tardi, la minima evacuazione di urina, anche quando gli animali sopravvivano 12 e più ore all'avvelenamento. E questo abbassamento di pressione era tale, che avendo cercato di utilizzare il salasso per togliere una parte del sangue inquinato e sostituirvi il solito liquido indifferente, noi non potemmo ottenere dall'arteria crurale che veniva a tal uopo incisa, un getto tanto forte da vincere la colonna d'aria che riempiva la cannula che si adoperava pel salasso, sì che, per ottenere l'estrazione del sangue, si dovette operare in modo che esso uscisse più per legge di gravità che per l'impulso proprio della corrente.

XI.

Avvelenamento con solfato di curarina.

Già incominciando queste esperienze io dubitavo del loro esito; l'unica ragione che mi fece decidere a tentarle è stata la conoscenza che questa sostanza viene rapidamente elimi-

nata per le vie renali, per cui mi rimaneva la speranza che la trasfusione sodica arrivasse in tempo a promuoverne anche anticipatamente una parziale eliminazione, e che perciò i miei animali potessero sopravvivere.

La dose massima di questa sostanza tollerata dai cani (è sopra questi animali che ho eseguite queste esperienze) è di 1 milligr. per Kgr., ed i fenomeni di avvelenamento che con questa quautità si ottengono sono gravi bensì, ma, nella più parte dei casi, si risolvono e scompaiono da sè, sicchè dopo 4-5 ore l'animale avvelenato si può dire completamente rimesso. Ma, se la quantità di tale veleno viene ad essere aumentata di soli 2 decimi di milligr. per Kgr., l'animale muore in meno di un'ora; aumentandola invece di mezzo milligr., muore in meno di mezz'ora. Stabilite queste dosi, procedetti alle lavature; ma, per quanto queste si facessero rapidamente e prima ancora che insorgessero i fenomeni di avvelenamento, per quanto aumentassi anche la quantità percentuale del liquido di lavaggio, non sono mai arrivato in tempo a procurare una eliminazione parziale del veleno col mezzo delle urine prima che l'invadente paralisi dalle estremità si portasse al tronco ed al cuore uccidendo l'animale; la morte non era nè accelerata, nè ritardata; gli animali avvelenati con quelle dosi che dissi più sopra, morivano nello stesso tempo di quelli avvelenati colle stesse quantità e quindi abbandonati a sè senza lavaggio.

È forza quindi conchiudere che l'azione rapida del veleno e il suo modo stesso di uccidere paralizzando progressivamente dalle estremità al cuore le fibre muscolari, rendono inutile il processo che, con altri veleni, mi aveva pur dato eccellenti risultati.

XII.

Avvelenamento col nitrobenzolo, coll'ipnone e colla nicotina.

Dirò poche parole sulle esperienze col nitrobenzolo e collo ipnone, che furono seguìte da un risultato che non si può

ritenere come felice, poichè, se in qualche caso ebbi a constatare collo sparire del coma e col ritorno del cuore ad una attività quasi normale, la cessazione dei più gravi sintomi, gli animali però che alla sera lasciavo in condizioni piuttosto buone, al mattino seguente si trovavano morti.

Perciò, nei casi più fortunati, io non ottenevo che un prolungamento della vita, fatto che ha bensì una certa importanza, ma non tale da poter deporre troppo in favore della lavatura, tanto più, conviene ancora aggiungerlo, che queste sostanze non sono sempre per ogni animale nello stesso modo attive. Qualcheduno di essi l'ho visto resistere senza lavaggio a tali quantità che negli altri erano mortali anche rapidamente. Queste esperienze le ho tentate sui cani e sui conigli, variai il modo di applicazione introducendo le sostanze ora nel sangue direttamente, ora nel peritoneo, ora nello stomaco.

Esperimentai anche la lavatura colla soluzione del Gaule, che è opinione abbia maggior efficacia nell'eccitare il cuore; sempre ebbi risultati negativi.

Le esperienze col nitrobenzolo vennero fatte sin dallo scorso anno, come appare dalla mia 3ª Comunicazione preventiva (1). Io non conoscevo allora il lavoro del Landerer che per la breve Comunicazione che ho citato più sopra. Dal lavoro completo che fu pubblicato più tardi (2) vidi come egli ottenesse sperimentalmente la guarigione nell'avvelenamento di questa sostanza facendo salassi abbondantissimi (4,5-5 %) e sostituendo al sangue tolto una soluzione salina addizionata di zucchero di canna. — In verità, il Landerer non dice con quale quantità di veleno egli ebbe a fare i suoi esperimenti, ma, ammesso che abbia usato una dose fortemente venefica ed i suoi risultati abbiano perciò un reale valore, essi non possono contraddire a quelli da me ottenuti. — Come era diverso lo scopo che ciascuno di noi si prefiggeva, era anche diverso

(1) Vedi *Boll. f. cul. delle Sc. Med. in Siena*, 1886.
(2) Landerer, « Ueber Transfusion und Infusion ». (*Virchow's Arch.*, 1886, Band 105).

il mezzo di cui ci siamo serviti, quantunque, a dir il vero, anche quello di cui si servì il Landerer io l'avessi prima di lui usato con nessun vantaggio quando feci le mie prime esperienze colla stricnina (Vedi pag. 14) e colla morfina (1), colla sola differenza che io non aggiungevo lo zucchero alla soluzione sodica.

E poichè ho citato la soluzione salso-zuccherina proposta dal Landerer come liquido più d'ogni altro adatto a sostituire il sangue perduto, perchè, oltre a produrre l'effetto meccanico del riempimento dei vasi, contiene nello zucchero una sostanza eminentemente utilizzabile dell'organismo, non credo senza interesse riferire le esperienze in cui me ne sono servito, cioè nell'*avvelenamento per nicotina.*

La sostanza adoperata fu provvista dalla casa Trommsdorf e presentava una leggera tinta giallo-bruno. La usai sottocutaneamente in soluzione di 1: 4 d'acqua distillata; le iniezioni sottocutanee vennero sempre fatte sul dorso; facendole sul petto i fenomeni variavano qualche poco. — Le esperienze vennero fatte sui cani.

La quantità massima di nicotina (non della soluzione titolata) tollerata dai cani era di 1 centigr. per Kgr., qualche milligr. di più li uccideva (2).

Alla dose di 1 centigr. dunque, pochi secondi dopo l'iniezione si ha una grave dispnea, questa dura poco; succedono vertigini, l'animale non si regge e cade; il cuore accelera moltissimo i suoi movimenti, sì che i battiti non si possono più contare, poi si rallentano e si affievoliscono, e appena sono percettibili; impossibilità a reggersi per paralisi delle estremità, piedi flessi sulle gambe per contrattura; inquietudine; stiramento in alto della terza palpebra; in questo stato l'animale dura da 1 a 2 ore, a seconda della sua robu-

(1) Vedi *Boll. f. cul. d. Sc. Med. in Siena*, 1885.

(2) Si noti che queste cifre hanno solo un valore relativo alle mie esperienze, perchè questa sostanza si ha in commercio sotto diverse concentrazioni, e alterandosi anche in breve tempo, perde assai della sua efficacia.

stezza, poi poco per volta si rimette e dopo 3 o 4 ore è completamente ristabilito.

Alla dose di centigr. 1,5 per Kgr., dopo una ventina di minuti tutti i varî fenomeni dell'avvelenamento sono pronunciatissimi, ma i movimenti del cuore si affievoliscono sempre più finchè cessano completamente.

Ora, le lavature eseguite colla soluzione salina, anche facendole precedere alla propinazione della nicotina, non solo non giovavano, ma acceleravano la morte; almeno così conviene dire, poichè, mentre per lo più duravano in vita una mezz'ora quando non si faceva il lavaggio, era difficile che arrivassero ai venti minuti quando lo si faceva.

Fu allora che il lavoro del Landerer mi fece ricordare che già Albertoni, fin dal 1881 e poi nel 1885 (1) aveva dimostrato che il glucosio, iniettato nel circolo sanguigno dei cani in determinata quantità, fa aumentare la pressione endovasale considerevolmente e per un certo tempo, e che, col riabbassarsi della pressione, coincide la presenza di una ragguardevole quantità di zucchero nelle urine; benchè l'Albertoni stesso soggiunga che negli animali precedentemente trattati con cloralio e con morfina, l'azione del glucosio non si svolge nel modo sopra detto, ho voluto tentare se il lavaggio fatto con una soluzione salina addizionata di zucchero di canna (secondo la formola di Landerer) o di glucosio, poteva ottenere negli avvelenamenti per nicotina quegli effetti che mi mancarono colla soluzione salina semplice.

Cane piccolo adulto e robusto. — Peso Kgr. 3,500.

Iniezione endovasale di una soluzione di sale di cucina (0,6 °/₀) e zucchero di canna (3 °/₀). Il liquido ha la densità di 1,0176.

Ore 2,40'. — Iniezione di nicotina centigr. 1,5 per Kgr.

I fenomeni di avvelenamento si svolgono come al solito in tutte le loro fasi.

(1) Vedi *Giorn. della R. Acc. di Med.*, Torino 1881, Vol. 29, p. 178, e *Centralblatt f. d. Med. Wissenschaften*, 1885.

Ore 2,50′. — I movimenti del cuore sono ancora frequenti ed energici.
» 3,00′. — Moti del cuore affievoliti, paralisi delle estremità. — Stiramento della terza palpebra.
» 3,10′. — *Morte.*

In un altro cane del peso di Kgr. 6,300 in cui venne ripetuta la precedente esperienza, colla sola differenza che allo zucchero di canna venne sostituito il glucosio, il risultato fu identico, e anzi la morte fu più rapida.

Dovrassi dunque conchiudere che l'avvelenamento da nicotina non trova nel lavaggio, neppure con soluzioni innegabilmente capaci di aumentare l'energia cardiaca, un mezzo utilizzabile nella sua cura.

XIII.

Esame delle urine.

I risultati delle esperienze che ho esposte sono tali da dimostrare che in *dati intossicamenti* ed *entro dati limiti*, possa, il processo della lavatura dell'organismo, portare alla cessazione dei sintomi dell'avvelenamento. E benchè questo fatto per il coincidere suo con abbondanti eliminazioni d'acqua per le vie renali, trovasse in ciò una razionale spiegazione, volli nonpertanto assicurarmene facendo eseguire da un allievo del Laboratorio, lo studente G. Sanarelli (1), sotto la mia direzione, l'analisi quantitativa dell'urina emessa dagli animali avvelenati e successivamente assoggettati al lavaggio. — Le analisi vennero fatte per la stricnina, l'alcool ed il cloralio. Stimai inutile la ricerca della paraldeide dal momento che le urine ne contenevano in tal quantità da rilevarsi semplicemente coll'odorato. — La ricerca dell'uretano

(1) Vedi G. Sanarelli, « Esame delle urine nelle lavature dell'organismo per avvelenamenti ». (*Boll. della Soc. tra i cult. d. Sc. Med.*, Anno VI, 6).

e della caffeina non fu fatta perchè le relative esperienze vennero eseguite un anno più tardi, e i risultati ottenuti nelle analisi antecedenti erano già più che sufficienti al mio scopo. Per la stricnina l'analisi era certo molto delicata e difficile, trattandosi di piccolissime quantità di sostanza diluita in molto liquido; per evitare però errori, furono fatti anche esami di controllo. — Il metodo di ricerca fu quello dello Stas modificato da Rodgers e Girdword. Or bene, « il « risultato di queste analisi fu del tutto positivo, giacchè, « coll'ultimo residuo cristallino che suol rimanere nella cas- « sula dopo l'evaporizzazione del cloroformio, in cui, in se- « guito a vari procedimenti preparatorî, viene in ultimo a « sciogliersi l'alcaloide, si provocò, mercè il bicromato di « potassio e l'acido solforico, quella caratteristica reazione « violetta che rende manifesta la presenza della stricnina « assai più sensibilmente di qualunque altro reagente » (Vedi Sanarelli, l. c.).

Per le urine provenienti da animali alcoolizzati, l'esame era certo più facile, in quantochè le sostanze a ricercarsi erano in maggior quantità, e, secondo il Masing, trova normalmente una larga via di eliminazione per le urine, oltre alla esalazione polmonare, e non si trasforma in prodotti secondari e terziari, come vorrebbe il Duckerk, ciò che avrebbe resa la ricerca più difficile e complicata.

Invero « Distillando, scrive il Sanarelli (l. c.), le urine « degli animali alcoolizzati, per 5-10 minuti di seguito ad « una temperatura di 78-80°, io veniva ad ottenere dell'alcool « più o meno addizionato d'acqua, col quale potevo tentare « tutte le principali sue reazioni caratteristiche prodotte dal « bicromato di potassa e dall'acido solforico (reazione verde « per la trasformazione in aldeide etilica e ossido di cromo), « e del iodo e della potassa caustica (produzione del iodo- « formio a una temperatura di 50-60°, » ecc.).

Anche la ricerca del cloralio non presentava difficoltà: per mezzo del precipitato rossiccio provocato dal reattivo di Trommer e dovuto all'ossido rameico, si rendeva manifesta la pre-

senza dell'acido urocloralico che si forma ancora prima che il cloralio sia venuto a contatto delle urine.

In nessun modo si potè dimostrare la presenza di cloralio allo stato libero.

XIV.

CONCLUSIONI.

Le esperienze che venni fin qui esponendo si sarebbero potuto estendere a molte altre sostanze, ciò avrebbe forse sempre più confermato che, nell'intraprenderle, io ero partito da un concetto bene stabilito e per il quale era lecito aspettarsi il risultato quale in realtà si è ottenuto. Ma, benchè il numero delle sostanze velenose usato sia esiguo per rapporto al numero grandissimo di esse che si conoscono, pure, avuto specialmente riguardo alla diversa natura di quelle esperimentate, al loro diverso modo di azione, al diverso potere tossico ed alle diverse rapidità con cui lo manifestano; infine, ai risultati opposti che si sono avverati, parmi che se ne possa trarre qualche deduzione di non poca importanza.

Credo infatti che le mie esperienze possano dimostrare:

1° Che il processo delle lavature dell'organismo nei modi e colla soluzione salina da me impiegata può, all'occorrenza, essere utilizzata come un prezioso sussidio terapeutico contro gli avvelenamenti;

2° Che non tutti gli avvelenamenti ritraggono un reale benefizio per il lavaggio; il vantaggio è solo attendibile in quelle circostanze e casi in cui direttamente od indirettamente non sia paralizzata od indebolita soverchiamente l'azione delle fibre cardiache, la cui mantenuta attività è un elemento indispensabile ad ottenere quell'effetto cui si tende appunto colle trasfusioni di liquidi indifferenti nell'albero vascolare, cioè l'eliminazione del veleno per la via degli emuntori naturali; per cui, quelle sostanze che, con rapidità ed

energia, fanno sentire i loro effetti sul cuore, come il curaro, la nicotina, la morfina producono intossicazioni per le quali il lavaggio non può presentare alcuna speranza;

3° Per quelle sostanze le quali, come il cloralio, la paraldeide, l'alcool, agiscono tanto più energicamente e più rapidamente sul cuore quanto maggiore è la quantità che venne in circolo, l'effetto utile del lavaggio non è sperabile che quando l'avvelenamento non ha oltrepassato un certo limite al di là del quale è possibile che avvengano alterazioni gravi nei centri nervosi, alterazioni che si traducono in disordini funzionali di diversa natura, circolatorî, respiratorî, secretorî, contro i quali non si può più lottare;

4° Per quelle sostanze le quali, come la stricnina, localizzano la loro azione specialmente sul midollo spinale e sui nervi che vi traggono origine, e non affievoliscono l'azione del cuore, l'utilità della lavatura può essere ancora possibile contro fortissime quantità;

5° Fra i liquidi d'iniezione la semplice soluzione di cloruro sodico ha lo stesso valore di quando è addizionata di sostanze che, come lo zucchero e l'idrato di soda, avrebbero la proprietà d'eccitare il lavoro del cuore e quindi d'indurre una maggior pressione vascolare, cosicchè, negli avvelenamenti nei quali gli animali muoiono per paralisi cardiaca, le lavature praticate con tali soluzioni rimangono inefficaci come quelle fatte con la semplice soluzione sodica;

6° Per alcune sostanze, come sono il nitrobenzol e l'ipnone, il processo delle lavature, se non è del tutto capace a distruggere l'azione deleteria, vale però a diminuirne la rapidità d'azione, cosicchè, se non altro, si prolunga la vita, e questo non è certo indifferente vantaggio poichè porge la possibilità di ricorrere ad altri compensi terapeutici che in modo diverso non avrebbero tempo a portare il loro effetto.

Giunto al termine di questo lavoro, naturalmente mi sono rivolto la domanda se i risultati di queste esperienze mi po-

tevano autorizzare a trarne qualche deduzione utilmente pratica. A questo scopo, risolto il problema quale io me lo era posto nella sua parte scientifica, il còmpito che rimane è quello di vedere se il processo della lavatura presenta qualche vantaggio per sicurezza e rapidità d'azione, per facilità d'applicazione, e via dicendo, sui mezzi di cura più comunemente usati negli avvelenamenti, siano questi meccanici, come la respirazione artificiale, o chimici, quali si hanno nelle sostanze che agiscono per antidotismo o per antagonismo.

Questo studio ha dato necessariamente luogo ad una lunga serie di esperienze che formeranno oggetto di una prossima pubblicazione.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 15.

Lab. Fis. della R. Univ. di Palermo diretto dal Prof. Fubini.

INFLUENZA DELLA LUCE MONOCROMATICA
SULLA
ESPIRAZIONE DI ACIDO CARBONICO

OSSERVAZIONI

DI

S. FUBINI e **F. SPALLITTA** (Assistente)

Le classiche ricerche di Moleschott (1) sulla minore quantità di acido carbonico esalata dagli animali tenuti al buio in confronto di quella emessa quando sono esposti alla luce, furono punto di partenza di numerosi altri studi, che confermarono i risultati ottenuti da Moleschott.

Una rassegna di questi lavori si trova nella Memoria, che uno di noi ebbe l'onore di pubblicare col Prof. Moleschott (2).

Se l'influenza, che la luce mista spiega nel favorire il chimismo della respirazione, è un dato bene accertato, lo stesso non può dirsi riguardo alla diversa attività, che spiegano in questo ricambio della materia le diverse luci monocromatiche.

(1) Jac. Moleschott, « Ueber den Einfluss des Lichts auf die Menge der vom Thierkörper ausgeschiedenen Kohlesäure ». (*Wiener medicinische Wochenschrift*, 1855).

(2) Jac. Moleschott e S. Fubini, « Sull'influenza della luce mista e cromatica sull'esalazione di acido carbonico per l'organismo animale » Torino, 1879.

Anche sopra tale soggetto, chi primo volse le indagini sperimentali fu Moleschott, che, fin dal 1856, aveva cercato di sciogliere tale problema sulle rane, facendo specialmente le sue ricerche sulla luce azzurra, gialla e rossa. Il riassunto delle sue sperienze fu pubblicato più tardi (1).

Beclard (2) diede un cenno delle sue osservazioni nel 1858, ed egli morì senza aver fatto conoscere gli ulteriori suoi studi sull'influenza, che la luce monocromatica spiega sugli animali.

Dopo Beclard, A. Selmi e Piacentini (3), quindi Robert Pott (4), per queste investigazioni usarono vetri colorati.

La critica di tale metodo si trova nel lavoro di Moleschott e Fubini (5). Sopra questo argomento possiamo fare nostre le parole, che non è guari scriveva Arloing (6) riguardo ai vetri colorati: la maggior parte di quelli, che trovansi nel commercio ci producono grandi sorprese quando li esaminiamo allo spettroscopio. — Tranne pei vetri rossi, tutti i campioni, che abbiamo esaminati lasciano passare più o meno tutti i raggi dello spettro.

Ad evitare l'inconveniente dei vetri colorati, Chasanowitz (7) circondava la camera dell'animale, che doveva servire per le sue esperienze, di uno strato di soluzione d'in-

---

(1) Jac. Moleschott e S. Fubini, l. c., p. 73-4, e p. 137-8-9.

(2) Beclard, « Influence de la lumière sur les animaux ». (*Comptes rendus*, T. XLVI, 1858).

(3) Antonio Selmi e Giovanni Piacentini, « Dell'influenza dei raggi colorati sulla respirazione ». (*Rendiconti dell'Istituto lombardo*, Serie II, V. III, 1870).

(4) Robert Pott, « Vergleichende Untersuchung über die Mengenverhältnisse der durch Respiration und Perspiration ausgeschiedenen Kohlensäure bei verschiedenen Thierspecies in gleichen Zeiträumen, nebst einigen Versuchen über Kohlensäureausscheidung desselben Thieres unter verschiedenen physiologischen Bedingungen ». Jena, 1875).

(5) L. c., p. 73-75.

(6) M. S. Arloing, « Influence de la lumière blanche et de ses rayons constituants sur le développement et les propriétés du *bacillus anthracis* ». (*Archives de Physiologie normale et pathologique*, 1886, p. 216).

(7) Joseph Chasanowitz, « Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Kohlensaure-Ausscheidung im thierischen Organismus ». Könisberg, 1872.

daco, che non lascia passare che raggi rossi, e con soluzione di bicromato di potassa, che lascia traversare i raggi rossi, gialli e verdi.

Anche con Moleschott, uno di noi (1) fece esperienze con soluzioni colorate per vederne l'influenza sul chimismo della respirazione.

Per una soluzione ammoniacale di solfato di rame si riconobbe che passavano solo i raggi azzurri e violetti quando la soluzione a 20° aveva la densità di 1020 e lo spessore di 20 cent.

La luce rossa monocromatica era fornita da una soluzione satura di carminio in fosfato di soda 5 $^0/_0$ coll'aggiunta di un po' di ammoniaca. — Uno strato di 2,7 centim. non dava passaggio ad altri raggi che ai rossi.

La difficoltà di avere soluzioni, che si lasciano traversare da un solo raggio dello spettro, fu pure lamentata da Arloing (2), il quale racconta di avere cercato nell'arsenale delle tintorie lionnesi dei colori, che non permettessero il passaggio che all'uno od all'altro dei raggi dello spettro. — I risultati però non furono fortunati, ed egli si trovò obbligato di abbandonare l'ordine di ricerche, al quale voleva dedicarsi e si dovette solo limitare ad investigare quale sia l'azione della luce mista o dell'oscurità sul bacillo antrace.

Eppure gli studi riguardanti gli effetti dei raggi monocromatici sulla vita degli animali presentano particolare interesse.

Beclard (1858) (3), nella sua nota, asserisce che le uova della *musca canaria* sotto campane diversamente colorate, si sviluppano diversamente, cioè crescono di più quelle, che sono sotto l'azione del raggio violetto ed azzurro, meno quelle, che sono sotto l'azione del raggio verde.

Gorbatzévitch (4), facendo esperienze sopra cani neonati, riconobbe che i raggi colorati dello spettro solare favo-

---

(1) Moleschott e Fubini, l. c., p. 75-6-9.

(2) Arloing, l. c., p. 206.

(3) Beclard, l. c.

(4) E. Gorbatzévitch, « De l'influence de différents rayons colorés par le développement et la croissance des mammifères ». — Thèse de Saint-Pétersbourg, 1883.

riscono lo sviluppo e l'accrescimento dei mammiferi in modo ineguale. — L'intensità dell'azione è in rapporto allo splendore del colore. – Infatti, il raggio rosso produce il massimo d'azione, gli succede quindi l'arancio, il verde, e per ultimo l'azzurro ed il violetto.

J. Lubbock (1) dimostrò che le formiche sono molto sensibili ai raggi ultra violetto.

Le esperienze di J. Lubbock stabiliscono che la *daphnia pulex* preferisce alcuni raggi dello spettro (2).

Romanes (3), con Burdon Sanderson, Cossar Ewart e W. Scott, ripetendo le osservazioni di Frédéricq sullo *octopus*, riconobbe che: l'eccitamento di un occhio solo fatto colla luce provoca immediatamente maggiore intensità di cocolore dallo stesso lato del corpo fino alla linea mediana, senza che cangi il colore del lato opposto.

Anche molti organismi protoplasmatici subiscono l'influenza della luce monocromatica.

Schenk (4) osservò che nelle prime ore e nei primi giorni, che seguono la fecondazione, i fenomeni di sviluppo sono identici negli embrioni di rospo esposti alla luce del giorno od a quella di vetri diversamente colorati. — Ma, quando gli embrioni prendono forma allungata, si riconosce che i movimenti di torsione prodotti dalle ciglia vibratili e descritti dal Bischoff sono più vivi negli embrioni esposti alla luce rossa che negli altri. — Quando la coda è ben formata, gli embrioni esposti alla luce rossa presentano movimenti della coda più vivi, che quelli, che si sviluppano nella luce azzurra.

Secondo Uskoff (5), i globuli bianchi del siero sanguigno

(1) J. Lubbock, « Observations on Ants, Bees and Wasps ». (*Linnean Society Journal Zoology*, 1, T. XIV).

(2) *Journal Linn. Society*, 1881-83.

(3) Romanes, « L'évolution mentale chez les animaux ». Paris, 1884. — Traduction française, p. 88.

(4) Schenk, « Zur Lehre über den Einfluss der Farbe auf das Entwickelungsleben der Thiere ». — (*Schenk's Mitt.*, Wien, p. 265, 1880).

(5) Uskoff, « Einfluss vom farbigem Lichte auf das Protoplasma des Thierkörpers ». (*Centralbl. f. die med. Wissenschaft.*, 1879).

della rana sembrano emettere più numerosi e voluminosi prolungamenti sotto l'azione della luce rossa, che sotto l'influenza della luce violetta.

E. Gysi e Luchsinger (1) osservarono: che, staccando con precauzione l'iride d'anguilla e distendendola con cura sopra di un vetro d'orologio in soluzione salina, se, dopo essere stata all'oscurità, si espone alla luce diffusa, lo sfintere iridiano tanto più si contrae quanto più è intensa la luce. I raggi azzurri e verdi hanno azione più energica, i rossi sono meno attivi, i gialli meno ancora.

Engelmann (2) riconobbe che molti organismi protoplasmatici unicellulari sono influenzati dalla luce nei loro movimenti, accellerandoli o rallentandoli; in alcuni casi tali organismi ricercano la luce, in altri la evitano, e questi effetti possono essere ripetuti dalle modificazioni, che produce la luce nello scambio dei gaz o per l'eccitamento luminoso.

Servendosi del microspettroscopio (3), Engelmann potè studiare l'attività dei raggi luminosi di vari colori sulla produzione dell'ossigeno delle cellule di clorofilla. — Impiegò quale reattivo i bacteri. — Questi, paralizzati per la mancanza di ossigeno, riprendono il loro movimento per la vicinanza immediata delle cellule verdi, che producono questo gaz, e la ripresa comincia nel raggio rosso. La produzione d'ossigeno comincia sempre al limite visibile del rosso, ha un minimo nel verde ed un secondo massimo nell'azzurro.

Engelmann (4) ha poi trovato il *bacterium photometricum*, i cui movimenti, provocati dalla luce, cessano quando il

---

(1) E. Gysi und Luchsinger, « Ueber das Verhalten der Aal-Iris gegen verschiedenfarbiges Licht ». (*Centralbl. f. die Med. Wissenschaft.*, 1879).

(2) W. Engelmann, « Ueber Licht und Farbeuperception niederster Organismen ». (*Pflüger's Archiv*, 1882, XXIX. Band).

(3) W. Engelmann, « Ueber Sauerstoffausscheidung von Pflanzenzellen im Mikrospektrum ». (*Pflüger's Archiv*, XXVII. Band).

(4) W. Engelmann, « Bacterium photometricum. — Ein Beitrag zur vergleichenden Physiologie des Licht und Farbensinnes ». (*Pflüger's Archiv*, XXIX). — « Prüfung der Diathermanität einiger Medien mittelst Bacterium photometricum » (*Pflüger's Archiv*, XXX).

microorganismo è posto nell'oscurità. — Si riconobbe poi che il bacterium photometricum è molto impressionato dai raggi ultra rossi.

Per gli studi, che ci proponevamo di fare, di vedere cioè se i diversi raggi monocromatici avessero diversa influenza sulla emissione di CO_2, non potevamo servirci nè di vetri colorati, nè di liquidi, che si lasciassero traversare da un solo raggio dello spettro. — Cercammo quindi di studiare il problema in altro modo. Abbiamo fatto costruire nella parte più conveniente del laboratorio, sopra il tetto, una grande camera ottica lunga circa sei metri. Le pareti della camera erano annerite. Una sola porta dà accesso a quella camera, la quale ha una larga finestra, da cui si possono raccogliere i raggi solari per molte ore della giornata.

Uno specchio porta-luce situato sul telaio della finestra invia un fascio di raggi solari, che, dopo traversata una fenditura, passavano per lente biconvessa, quindi per prisma cavo pieno di solfuro di carbonio.

Il fascio di raggi solari veniva così decomposto e lo spettro era raccolto all'angolo opposto della camera, dove si teneva l'animale. — Non avendo a nostra disposizione un eliostata, un assistente stava sempre vicino allo specchio per ricondurre continuamente i raggi solari nella medesima direzione. — L'animale trovavasi dentro a campana più o meno grande secondo la sua grandezza. Le campane di vetro erano tappezzate all'esterno da carta nera, tranne per una fessura anteriore larga tanto da lasciare passaggio solo alla parte dello spettro, che si voleva esaminare.

Quindi, l'ambiente, in cui soggiornava l'animale, era solo illuminato da quel fascio luminoso della parte dello spettro, di cui si volevano studiare gli effetti sul chimismo della respirazione.

Dentro al recipiente, in cui trovasi l'animale, passa il bulbo del termometro, che esce fuori della campana.

Il metodo impiegato per determinare la quantità di acido

carbonico fornito dagli animali era quello, che avevamo usato negli studi fatti col Moleschott (1) ed in quegli altri, che abbiamo avuto occasione di fare ulteriormente (2).

Si aspirava l'aria del recipiente in cui trovavasi l'animale attraverso tre tubi ad U (modello Volhard), che contenevano calce sodica.

La calce sodica era dolcemente scaldata prima d'introdurla nei tubetti per scacciare la maggior parte dell'acqua, che conteneva.

Prima e dopo ogni esperienza si pesavano isolatamente i tubetti, che contenevano la calce sodica. — In generale, il terzo tubetto non cambiava di peso o solo di pochissimi decimilligrammi.

Per ogni serie di esperienze si cambiavano i tubi, che portavano la calce sodica.

L'aria, prima di traversare i tubi raccoglitori, passava per due bottiglie di Woulff, una delle quali conteneva soluzione acquosa concentrata di potassa, l'altra dell'acido solforico. — Le due bottiglie erano riempiute a metà dei rispettivi liquidi.

Un'altra boccia di Woulff, a metà piena di acido solforico trovavasi pure tra l'aspiratore e l'ultimo tubetto di calce sodica, che Moleschott chiamava tubetto di vigilanza.

Ci siamo serviti di un grande aspiratore di Brunner, che poteva contenere circa cinquanta litri d'acqua.

Una chiavetta ben regolata lasciava passare dall'aspiratore un'eguale quantità d'acqua per la medesima unità di tempo, in cui durava l'esperimento.

---

(1) Moleschott e Fubini, l. c., p. 20.

(2) Fubini e Ronchi, « Della perspirazione di anidride carbonica nell'uomo ».

Fubini, « Influenza della luce sulla perspirazione di anidride carbonica nei batraci ».

Id. « Annotazioni sopra esperienze fatte coll'ischemia artificiale ».

Id. « Influenza della luce sulla respirazione del tessuto nervoso ».

Id. « Influenza di alcuni alcaloidi dell'oppio sul chimismo della respirazione ».

Lavorando alle volte 5-6 ore di seguito nella giornata, si fecero spesso tutte le esperienze comparative in due giorni di seguito, ma non sempre abbiamo potuto riuscirvi per cause da noi indipendenti.

Le esperienze comparative erano successivamente fatte coi colori dello spettro più distanti. Il diverso peso dell'animale, che si legge nelle tavole, si spiega dacchè, per causa di cattivo tempo, alcune delle esperienze comparative si dovettero fare coll'intervallo di parecchi giorni.

Per le osservazioni, un assistente era sempre alla direzione dello specchio.

In vario tempo ci aiutarono il Dott. Santangelo la Seta ed il signor Ugo Serra, Studente di medicina, ai quali rendiamo grazie della loro opera intelligente.

Le cifre raccolte in questo lavoro sono solo quelle ottenute quando le giornate erano splendide, lo spettro bellissimo.

Si soppressero del pari tutte le osservazioni fatte quando le differenze di temperatura segnate dal termometro, che trovavasi dentro la campana, dove soggiornava l'animale, erano maggiori di due gradi.

L'esperienza durava un'ora; dal valore ottenuto in questa unità di tempo si faceva il calcolo per avere la quantità d'acido carbonico, che si sarebbe ottenuto se l'esperienza si fosse protratta per 24 ore e per ogni ettogramma dell'animale.

L'animale si pesava prima e dopo l'esperienza e si ricavava la media del peso per il calcolo.

Gli animali, sui quali abbiamo sperimentato, furono: bufi, topi, uccelli, cavie e conigli.

Per cortesia del signor comm. Abbate, pascià del Cairo di Egitto, abbiamo avuto alcuni camaleonti, sui quali desideravamo pure sperimentare.

La grave malattia di uno di noi interruppe queste ricerche; quando poteronsi riprendere, sopraggiunse l'inverno ed i camaleonti morirono.

Ecco perchè, sopra questo interessante animale, non possiamo che dare pochissimi valori.

TAVOLA I. — *Coniglio* A.

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
581	0,8444	3,488	Rosso
580	0,8385	3,470	
581	0,7445	3,075	Arancio
580	0,8316	3,441	
581	0,6313	2,608	Giallo
585	0,5957	2,444	
590	0,6446	2,622	Verde
585	0,6912	2,836	
580	0,5541	2,293	Azzurro
585	0,5330	2,187	
581	0,4386	1,812	Indaco
590	0,4605	1,873	
590	0,2883	1,173	Violetto
585	0,2956	1,213	

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
3,479	3,258	2,526	2,729	2,240	1,842	1,193

TAVOLA II. — *Coniglio* B.

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
742	1,0926	3,534	Rosso
691	0,8938	3,104	
742	1,3680	4,425	Arancio
691	1,2303	4,273	
742	0,8740	2,830	Giallo
703	0,8832	3,015	
666	0,6456	2,326	Verde
670	0,6865	2,459	
703	0,8184	2,794	Azzurro
691	0,8028	2,788	
703	0,3000	1,024	Indaco
691	0,4317	1,499	
742	0,7260	2,348	Violetto
691	0,6204	2,155	

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
3,319	4,348	2,922	2,392	2,791	1,261	2,251

Tavola III. — *Cavia A.*

[illegible]	[illegible]	Gr. di CO_2 calc. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
[illegible]	[illegible]	2,523	Rosso
[illegible]	[illegible]	2,709	
[illegible]	[illegible]	2,834	Arancio
[illegible]	[illegible]	2,830	
[illegible]	[illegible]	2,531	Giallo
[illegible]	[illegible]	2,421	
[illegible]	[illegible]	2,355	Verde
[illegible]	[illegible]	2,311	
[illegible]	[illegible]	1,694	Azzurro
[illegible]	[illegible]	1,920	
[illegible]	[illegible]	1,787	Indaco
[illegible]	[illegible]	1,802	
[illegible]	[illegible]	1,487	Violetto
[illegible]	[illegible]	1,570	
[illegible]	[illegible]	2,563	Luce mista
[illegible]	[illegible]	2,608	
[illegible]	[illegible]	1,592	Buio
[illegible]	[illegible]	1,161	

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto	Luce mista	Buio
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1,807	1,794	1,528	2,585	1,376

Tavola IV. — *Cavia B.*

[illegible]	[illegible]	Gr. di CO_2 calc. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
[illegible]	[illegible]	6,160	Rosso
[illegible]	[illegible]	6,314	
[illegible]	[illegible]	6,800	Arancio
[illegible]	0,3460	4,885	Giallo
[illegible]	[illegible]	5,452	
[illegible]	[illegible]	4,401	Verde
[illegible]	[illegible]	4,657	
[illegible]	0,3346	4,300	Indaco
[illegible]	[illegible]	4,290	
[illegible]	0,2352	3,528	Violetto
[illegible]	0,2816	4,096	

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
[illegible]	[illegible]	5,168	4,529	0	4,295	3,812

TAVOLA V. — *Topo* **A** (*Mus alexandrinus*).

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
45	0,2374	12,661	Rosso
45	0,1821	9,712	Arancio
39	0,1542	9,489	Giallo
45	0,1756	9,365	Verde
45	0,1752	9,344	Azzurro
45	0,1299	6,928	Indaco
45	0,1233	6,576	Violetto
39	0,1701	10,468	Luce mista
39	0,1020	6,277	Buio

Valori ottenuti.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
12,661	9,712	9,489	9,365	9,344	6,928	6,576

TAVOLA VI. — *Topo* **B** (*Mus alexandrinus*).

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
15	0,0837	13,392	Rosso
15	0,0873	13,968	Arancio
15	0,0714	11,424	Giallo
15	0,0732	11,712	Verde
15	0,0708	11,328	Azzurro
15	0,0684	10,944	Indaco
15	0,0444	7,104	Violetto

Valori ottenuti.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
13,392	13,968	11,424	11,712	11,328	10,944	7,104

[illegible] — [illegible] (Colombo cappuccino).

[illegible]	[illegible]	[illegible] dall'anim. [illegible] dall'animale	Colore dello spettro
[illegible]	[illegible]	6.428	Rosso
[illegible]	[illegible]	6,062	
[illegible]	[illegible]	9.652	Arancio
[illegible]	[illegible]	1?.?93	
[illegible]	[illegible]	6.318	Giallo
[illegible]	[illegible]	6.943	
[illegible]	[illegible]	4.093	Verde
[illegible]	[illegible]	4.172	
[illegible]	[illegible]	5.835	Azzurro
[illegible]	[illegible]	6.291	
[illegible]	[illegible]	4.065	Indaco
[illegible]	[illegible]	4.116	
[illegible]	1.5?48	4.983	Violetto
[illegible]	[illegible]	4.636	

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	5.0?3	4,090	4,364

[illegible] — [illegible] (Anthus Richardi VIEILL.).

[illegible]	[illegible]	[illegible] dall'anim. [illegible] dall'animale	Colore dello spettro
[illegible]	[illegible]	28.128	Rosso
[illegible]	[illegible]	26.088	
[illegible]	[illegible]	26.469	Arancio
[illegible]	[illegible]	28.968	
[illegible]	[illegible]	22.560	Giallo
[illegible]	[illegible]	23.448	
[illegible]	[illegible]	19,771	Verde
[illegible]	[illegible]	18,144	
[illegible]	[illegible]	19,931	Azzurro
[illegible]	[illegible]	19,992	
[illegible]	[illegible]	18,288	Indaco
[illegible]	[illegible]	18,120	
[illegible]	[illegible]	21,897	Violetto
[illegible]	[illegible]	19,886	
[illegible]	[illegible]	23,703	Luce
[illegible]	[illegible]	19,017	Buio

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
[illegible]	[illegible]	[illegible]	18,957	19,961	18,204	20,891

Tavola IX. — *Zuino* (*Pinota canabina*).

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
17	0,2992	42,240	Rosso
17	0,2862	40,405	
17	0,2292	32,358	Arancio
17	0,2416	34,108	
17	0,2640	37,271	Giallo
17	0,2878	40,631	
17	0,1496	21,120	Verde
17	0,1214	17,139	
17	0,2124	29,986	Azzurro
17	0,1934	27,303	
17	0,1780	25,129	Indaco
17	0,1908	26,936	
17	0,1972	27,840	Violetto
17	0,2100	29,647	
20	0,1384	16,608	Buio
20	0,1658	19,896	
20	0,2590	31,080	Luce mista
20	0,2120	25,440	

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto	Buio	Luce m.
41,322	32,233	38,958	18,179	28,644	26,532	28,743	18,252	28,260

Tavola X. — *Cardellino* (*Fringilla Carduelis*).

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
13	0,1674	30,905	Rosso
12	0,1566	31,320	
12	0,1689	33,780	Arancio
12	0,1686	33,720	
13	0,1422	26,252	Giallo
11	0,1259	27,469	
11	0,0980	21,382	Verde
11	0,0993	21,665	
12	0,1335	26,700	Azzurro
11	0,1230	26,836	
11	0,1056	23,040	Indaco
12	0,1150	23,000	
12	0,1209	24,180	Violetto
12	0,1190	23,800	
11	0,0818	18,756	Buio
11	0,1232	26,880	Luce m.

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto	Buio	Luce m.
31,112	33,750	26,860	21,523	26,768	23,020	23,990	18,756	26,880

[illegible] — [illegible] *passerina*).

[illegible]	[illegible]	[illegible] mm. [illegible] dell'anim. [illegible] per 1 gr. dell'animale	Colore dello spettro
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Rosso
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Arancio
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Giallo
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Verde
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Azzurro
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Indaco
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Violetto
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Luce mista
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Buio
[illegible]	[illegible]	[illegible]	

Media dei valori.

[illegible]	[illegible]	[illegible]	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto	Luce m.	Buio
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4,103	2,887

[illegible] III — [illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible] mm. [illegible] dell'anim. [illegible] per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Rosso
[illegible]	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Arancio
[illegible]	[illegible]	0,451	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Giallo
[illegible]	[illegible]	0,448	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	Verde
[illegible]	[illegible]	0,412	
[illegible]	[illegible]	0,365	Azzurro
[illegible]	[illegible]	0,337	
[illegible]	[illegible]	0,660	Indaco
[illegible]	[illegible]	0,637	
[illegible]	[illegible]	0,881	Violetto

Media dei valori.

[illegible]	[illegible]	[illegible]	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0,351	0,643	0,881

TAVOLA XIII. — *Bufo vulgaris* B.

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
125	0,0094	0,180	Rosso
130	0,0099	0,183	
130	0,0084	0,155	Arancio
125	0,0075	0,144	
125	0,0070	0,134	Giallo
125	0,0072	0,138	
125	0,0066	0,127	Verde
125	0,0060	0,115	
130	0,0071	0,131	Azzurro
125	0,0065	0,125	
130	0,0120	0,221	Indaco
125	0,0124	0,238	
130	0,0126	0,233	Violetto
125	0,0125	0,240	

Media dei valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
0,183	0,148	0,136	0,121	0,128	0,229	0,236

TAVOLA XIV. — *Bufo vulgaris* C.

Peso dell'animale in Gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
124	0,0111	0,215	Rosso
124	0,0129	0,249	Arancio
124	0,0084	0,163	Giallo
124	0,0060	0,116	Verde
124	0,0052	0,101	Azzurro
124	0,0156	0,302	Indaco
124	0,0144	0,279	Violetto

Valori.

Rosso	Arancio	Giallo	Verde	Azzurro	Indaco	Violetto
0,215	0,249	0,163	0,116	0,101	0,302	0,279

Tavola IV — *Camaleonte* (*Chamaleo vulgaris*).

Peso dell'animale in gr.	Gr. di CO_2 emessi dall'animale in 1 ora	Gr. di CO_2 calco. em. dall'anim. in 24 ore e per 100 gr. dell'animale	Colore dello spettro
42	0,0343	1,960	Rosso
42	0,0042	0,240	Giallo
42	0,0140	0,800	Verde

Chi ha pratica in queste esperienze, può riconoscere quanto lungo e faticoso fu il nostro lavoro, per quanto il numero delle esperienze non possa considerarsi molto grande.

Chi lavorò prima di noi in questa direzione, usò metodi diversi di sperimentare: ed ecco la ragione, per cui le nostre ricerche non possono con quelle compararsi.

Diamo in una tavola il riassunto dei valori ottenuti da varii osservatori per ricercare l'influenza, che sul chimismo della respirazione ebbero i vetri od i liquidi colorati, poscia in altra presentiamo un riassunto delle nostre osservazioni.

Quadro comparativo *dei risultati ottenuti da diversi autori relativamente alla quantità maggiore o minore di A. carbonico emesso dagli animali sotto l'influenza della luce colorata.*

Autore	Specie degli animali	Valore massimo	Valore minimo	Valore intermedio	Metodo sperimentale adoperato
Moleschott	Rane	Azzurro	Rosso Giallo	—	Vetri col.
Beclard	Id.	Verde	Rosso	—	Id.
Selmi e Piacentini	Cane	Giallo Verde	Rosso Violetto	Azzurro	Id.
Id.	Tortorella	Giallo Verde	Rosso Violetto	Azzurro	Id.
Id.	Gallina	Giallo Verde	Rosso Violetto	Azzurro	Id.
Pott	Topo	Giallo	Rosso Violetto	Verde Azzurro	Id.
Chasanowitz	Rane	Rosso Giallo Verde	—	—	Liquidi colorati
Moleschott e Fubini	Uccelli	Azzurro-violaceo	Rosso	—	Id.
Id.	Rane	Azzurro-violaceo	Rosso	—	Id.

Quadro sintetico *dei risultati delle nostre esperienze relativamente alla diversa quantità di* CO_2 *emesso dagli animali sottoposti ai diversi raggi monocromatici.*

ANIMALI	Valore massimo	Valore minimo	Valore intermedio
Chamaleo vulgaris	Rosso	Giallo	Verde.
Coniglio	Rosso Arancio	Indaco Violetto	Verde. Giallo. Azzurro.
Cavia	Arancio Rosso	Indaco Violetto	Giallo. Verde. Azzurro.
Topo	Rosso Arancio	Indaco Violetto	Giallo. Verde. Azzurro
Colombo	Arancio Rosso Giallo	Verde Indaco	Azzurro. Violetto.
Calandro	Arancio Rosso Giallo	Verde Indaco	Violetto. Azzurro.
Pinota canabina (siciliano Zuinu)	Rosso Giallo Arancio	Verde Indaco.	Violetto. Azzurro.
Civetta	Arancio Rosso Giallo	Indaco Verde	Violetto. Azzurro.
Cardellino	Arancio Rosso Giallo.	Indaco Verde	Violetto. Azzurro.
Bufo vulgaris	Violetto Indaco	Verde Azzurro	Rosso. Arancio. Giallo.

Dallo studio fatto ci pare di potere venire alle seguenti conclusioni:

In alcune esperienze comparative fra la quantità di CO_2 emessa dall'animale tenuto al buio in confronto di quella esalata quando era alla luce, si confermò l'osservazione, che Moleschott aveva fin dal 1855, fatto per il primo.

Scomponendo la luce mista nei diversi raggi dello spettro, si riconobbe che la proporzione quantitativa di CO_2 emessa da animali nella eguale unità di tempo, di peso, e per temperature comparabili varia notevolmente secondo che l'animale è sotto l'influenza dell'uno o dell'altro raggio.

Le varie specie di animali esaminati non si dimostrano costantemente più sensibili ad uno che ad altro colore dello spettro.

Si riconoscono delle leggere differenze anche fra animali della stessa specie.

In generale nei conigli, cavie, topi, la quantità di CO_2 è massima nei raggi rosso ed arancio, minima nell'indaco e nel violetto.

Si hanno valori intermedii nel giallo, nel verde e nell'azzurro, il cui massimo non è costante per ognuno di essi ed ora è raggiunto dal giallo, ora dal verde.

Negli uccelli (colombo, calandro, zuino, cardellino, civetta) la quantità di acido carbonico emessa, è massima quando sono esposti ai raggi gialli, arancio, rosso; minima nel verde e nell'indaco: si ha valore intermedio nel violetto e nell'azzurro.

Le osservazioni fatte sul bufo vulgaris ci dimostrano che la massima quantità di CO_2 esalata avviene quando gli animali sono esposti agli ultimi raggi dello spettro cioè al violetto ed all'indaco, il minimo nel verde e nell'azzurro. Si hanno quantità intermedie quando questi animali stanno sotto l'azione dei raggi rosso, arancio e giallo.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 16.

SULL'ANATOMIA DELLA RETINA

PEL PROFESSORE

Ferruccio TARTUFERI

(Tav. VII e VIII)

La percezione entottica dei vasi retinici ci dimostra che l'elemento della retina, che *primo* viene eccitato dallo stimolo *luce*, è la cellula nevroepiteliale.

I risultati del calcolo fatto da H. Müller, giovandosi della parallassi dell'ombra vascolare, confermerebbero questa deduzione.

Quali vie percorre nel tessuto retinico la stimolazione dell'elemento nevroepiteliale per giungere nelle fibre del nervo ottico e da queste esser poi condotta agli organi centrali dell'apparecchio della visione?

L'anatomia non sa ancora indicarcelo; nè solamente giace tuttora insoluta tale questione fondamentale delle connessioni degli elementi retinici, ma insieme ad essa ne giacciono insolute molte e molte altre, così che io non credo di andare errato nell'affermare che per il tessuto della retina può ripetersi quanto giustamente scriveva il Golgi per il tessuto del sistema nervoso centrale, che cioè: l'*anatomia microscopica non si è ancora messa in grado di rispondere ai più importanti e più semplici quesiti posti dalla Fisiologia.*

Coll'intendimento di tentare di chiarire siffatte questioni che interessano tanto l'anatomico ed il fisiologo quanto il clinico, iniziai da parecchi anni una serie di ricerche sulla struttura della retina giovandomi dei migliori metodi che la tecnica

microscopica oggi ci offre. Le mie ricerche furono sin qui fatte su retine umane sane e malate, in retine di mammiferi comuni e di animali di ordine inferiore, in retine embrionali ed in retine di anencefali. Tenni eziandio conto dei reperti che nel tessuto retinico si hanno dopo la recisione del nervo ottico e dopo la distruzione degli organi centrali dell' apparecchio della visione.

Il mio studio è lungi ancora dall'essere compiuto; per ora mi limito a pubblicarne una piccola parte, che comprende i risultati che ottenni sulla morfologia e sulle connessioni degli elementi retinici usando il metodo della colorazione nera del Golgi, metodo sinora non usato per lo studio di questo tessuto.

La presente è quindi una prima pubblicazione ed ha quasi un carattere preliminare. Ommetto per questo la parte bibliografica, la quale del resto trovasi in tutti i trattati di anatomia, e per il riassunto di quanto si sa sin oggi sulla struttura della retina, rimando al recente trattato dello Schwalbe (1), ed ai lavori di Flesch (2) e di Richmond Lennox (3) nei quali fu usato il nuovo metodo di coloritura del Weigert.

Metodo.

Quanto alle norme che bisogna seguire per ottenere la reazione nera, io per ora non ho nulla da aggiungere a quello che l'illustre scopritore di questo metodo scrisse su di esso.

Ottenuta la reazione, le sezioni di retina come quelle del tessuto dei centri nervosi debbono, per potersi conservare a lungo, essere ricoperte da uno strato di damar solamente, senza vetrino copri-oggetto. Giova molto per la loro conservazione che la damar si essicchi sollecitamente.

(1) Schwalbe, « Lehrbuch der Anatomie der Sinnesorgane ». Erlangen, 1886.

(2) Flesch M., *Zeitsch. f. wissensch. Mikrosk.* I, S. 564.

(3) Richmond Lennox, *Graefe's Arch. f. Ophtalmologie*, XXXII, B. 1, Abt.

Essendo necessario pur osservare i minuti dettagli di tessitura del tessuto retinico di far uso di forti ingrandimenti ad immersione, bisogna sempre montare le sezioni in vetrini copri-oggetti.

Io a tal fine uso porta-oggetti di *cartone compresso* di piccolo formato $[{}^{29\,mm}/_{50\,mm}]$ che hanno un foro quadrato nel mezzo.

Su di una faccia di questo cartone porta-oggetti s'incolla un pezzo di carta dello stesso formato e che ha pure un foro quadrato nel mezzo di poco inferiore alla grandezza del vetrino su cui si sono montate le sezioni.

In corrispondenza del foro della carta s'incolla il vetrino.

Le ricerche i cui risultati qui comunico furono fatte su retine freschissime di uomo, di pecora, di bue, di capra, di cane e di coniglio.

STRATI DELLA RETINA.

Come è noto, quella porzione del tessuto della retina che deriva dal foglietto interno della vescicola oculare secondaria si distingue oggidì in due grandi strati: uno strato esterno: *strato nevroepiteliale* (Schwalbe), uno strato interno: *strato cerebrale* (Schwalbe).

Lo *strato nevroepiteliale* è costituito dalle *cellule visive* distinte:

in *cellule visive corte* o *a cono*,

in *cellule visive lunghe* o *a bastoncino*.

Questo strato comprenderebbe adunque quegli strati che anni indietro venivano denominati *strato dei coni e dei bastoncini*, strato *dei granuli esterni;* la *limitante esterna* colle sue *ciglia* apparterrebbe all'apparecchio di sostegno della retina.

Lo *strato cerebrale* comprende:

1° *lo strato reticolare esterno;*

2° *lo strato dei granuli* (*s. dei granuli interni*, H. Müller);

3° *lo strato reticolare interno;*

4° *lo strato delle cellule nervose;*

5° *lo strato delle fibre nervose;*

6° *il margo limitans* dato dai coni basali delle fibre radiali che apparterrebbero all'*apparecchio di sostegno* della retina.

Nel descrivere che farò la struttura di queste parti e la morfologia degli elementi che le costituiscono quale ci viene disvelata dalla colorazione nera, io mi riferisco alla struttura della retina in generale; non tengo quindi conto in questa descrizione di quelle peculiari differenze relative al numero degli elementi ed in parte alla loro disposizione che si riscontrano nei diversi mammiferi e nelle differenti regioni retiniche. Queste differenze del resto sono d'importanza secondaria e rispetto alla morfologia degli elementi ed alle loro connessioni non modificano, per quello che sinora ho osservato, lo schema generale che qui darò.

Strato nevroepiteliale.

1° Cellule visive corte o a cono.

a) *Cono.* Anche i coni si colorano intensamente in nero col metodo del Golgi; più facilmente si colora il loro membro interno. In questi elementi la colorazione nera non mi ha sinora mostrato nessuna nuova particolarità di struttura ed è per questo che nella Tav. VII, 1, li ho disegnati secondo la figura che ne dà lo Schultze.

b) *Granulo del cono.*

I granuli dei coni costituiscono la *porzione nucleare della cellula visiva.* — Come è noto, questi elementi, ad eccezione della regione della macula, si trovano addossati alla limitante esterna e sono per un largo tratto di sostanza uniti al rispettivo cono. — Il loro numero varia nelle differenti regioni della retina.

I granuli de coni col metodo del Golgi, possono apparire nerissimi. Il più spesso però mostrano una parte centrale corrispondente al nucleo color mogano più o meno scuro, ed una zona di contorno nerissima che si continua all'esterno con quel tratto di sostanza, pur nerissima, che li collega al cono;

all'interno, questa zona di contorno si appuntisce per continuarsi colla fibra rispettiva.

Quest'apparenza dipende molto probabilmente da che il nucleo resta incoloro, e la reazione avviene in quel velamento di protoplasma che lo circonda e che l'unisce al cono.

c) *Fibra del cono.*

Le fibre dei coni appariscono quasi sempre nere. Esse decorrono in direzione radiale, rettilinee o al più descrivendo leggerissime inflessioni che secondo me dipendono dal raggrinzamento del tessuto retinico prodotto dai reagenti.

È molto raro che presentino varicosità, si mostrano in tutto il loro decorso di grossezza uniforme.

La loro estremità interna presenta un rigonfiamento conico, noto con il nome di *cono basilare.* Colla colorazione nera questi coni basilari, osservati di faccia, mostrano il loro contorno come spinoso; quando poi la reazione è perfettamente riuscita, si vede dalla loro periferia sorgere a guisa di raggi numerose fibrille esilissime (Tav. VIII, Fig. 1).

Avuto riguardo al differente modo di comportarsi, lo divido queste fibrille in due specie:

1° in *fibrille anastomotiche;*

2° in *fibrille di connessione.*

Chiamo *fibrille anastomotiche* quelle (Tav. VIII, Fig. 1 *a*) che collegano i coni basilari tra loro formando una rete a maglie più o meno larghe a seconda della distanza che passa tra i rispettivi coni basilari.

Chiamo poi *fibrille di connessione* quelle che contribuiscono a costituire la porzione interna della rete sottoepiteliale (Tav. VIII, Fig. 1 *c*).

Le *fibrille anastomotiche*, decorrono in un piano parallelo alla superficie retinica; le *fibrille di connessione* si dirigono verso l'interno. Di questi due ordini di fibrille riparlerò nel trattare della rete sottoepiteliale.

2° Cellule visive lunghe o a bastoncino (Tav. VII, 1).

a) *Bastoncino.*

Per i bastoncini valga quanto ho detto per i coni.

b) *Granulo del bastoncino.*

I granuli dei bastoncini trovandosi in tutto quello spazio che esiste tra la limitante esterna e la superficie esterna dello strato reticolare esterno, debbono di conseguenza giacere a distanze differentissime dai bastoncini relativi.

I granuli dei bastoncini, colla colorazione nera, si mostrano con apparenze uguali a quelle dei granuli dei coni, talvolta cioè appariscono nerissimi, il più spesso invece sono di color mogano più o meno scuro al centro, neri alla periferia.

Questa zona nera perinucleare si appuntisce alle due estremità per continuarsi colla fibra del bastoncino.

c) *Fibra del bastoncino.*

La fibra del bastoncino comincia quasi sempre, in corrispondenza della limitante esterna, con un rigonfiamento fusiforme. La metà esterna del fuso è più corta.

Io sarei portato a ritenere che questo rigonfiamento non consista in una delle solite varicosità ma che corrisponda ad una conformazione speciale del tratto di origine della fibra, perchè l'ho osservato costantemente quando la reazione era meglio riuscita ed in retine freschissime.

La fibra del bastoncino è di grossezza uniforme, è più sottile di quella del cono, e decorre spesso flessuosa, probabilmente per raggrinzamento della retina. Molto di frequente presenta varicosità non costanti nè per numero nè per posizione.

Essa termina in corrispondenza della superficie esterna dello strato reticolare esterno e nel punto ove si connette con una fibrilla della rete sottoepiteliale presenta spesso una varicosità.

Debbo infine notare, che quando una fibra di un bastoncino si trova molto vicina ad una fibra di un cono, abbastanza di sovente sembra che essa si connetta con una fibrilla che sorge dalla periferia del cono basilare. Se così realmente sia o se piuttosto trattisi qui di una fibrilla della porzione interna della rete sottoepiteliale che è addossata al cono basilare, io finora non potei determinarlo.

Strato cerebrale.

1° STRATO RETICOLARE ESTERNO, O PORZIONE FIBRILLARE DEL PRIMO STRATO CEREBRALE (TARTUFERI).

Lo studio di questo strato fatto con la colorazione nera mi ha condotto a distinguere in esso due reticoli ben differenti.

1° Un reticolo finissimo a maglie molto minute che si continua all'esterno colle trabecole dello stroma alveolare (1) dell'antico strato granuloso esterno, all'interno colle trabecole dello stroma pure alveolare dello strato dei granuli interni. Questo reticolo appartiene all'apparecchio di sostegno della retina;

2° Una rete che io ha chiamata *rete intergranulare* o *sottoepiteliale* le cui fibre occupano gli spazi delle maglie di questo reticolo di sostegno.

Questa rete serve a connettere gli elementi dello strato nevroepiteliale a quelli del così detto strato dei granuli interni.

Debbo qui notare che se il reticolo dello stroma è nettamente delimitato per la forma e per le dimensioni delle sue maglie dallo stroma dei due strati a lui contigui, lo stesso non può dirsi verso l'interno per la *rete sottoepiteliale*, poichè questa vien data, come vedremo, dalle terminazioni dei processi degli elementi che compongono il così detto strato dei granuli interni; di modo che una divisione netta tra quest'ultimo strato e quello in discorso non può in realtà stabilirsi.

Per questi nuovi fatti osservati, mi pare che ad evitare confusioni, dobbiamo d'ora innanzi far uso di due differenti nomi per indicare questo così detto strato reticolare esterno.

Quando vogliamo parlare di quella parte di esso che serve

(1) Lo stroma dello strato dei granuli esterni costituisce tante nicchie come celle di un alveare, nelle quali giacciono i granuli esterni. Nello strato dei granuli interni lo stroma ha fondamentalmente la stessa disposizione, le nicchie però sono più grandi. Sullo stroma della retina, parlerò dettagliatamente in una prossima pubblicazione.

a connettere lo strato neuroepiteliale al restante del grande strato cerebrale, possiamo usare il nome di *rete sottoepiteliale.*

Quando invece vogliamo parlare del suo stroma, possiamo designarlo, tanto per non creare nomi nuovi, come *strato reticolare esterno.*

Molto ragionevole poi a me parrebbe l'abbandonare del tutto per lo strato in discorso e per lo strato dei granuli interni l'antica terminologia, la quale non corrisponde menomamente, alla realtà.

Di fatti, come vedremo, non può stabilirsi una delimitazione netta tra il così detto strato reticolare esterno ed il così detto strato dei granuli interni.

In secondo luogo nello strato dei granuli interni esistono altri elementi che nemmeno con i comuni metodi di preparazione ci appariscono come granuli.

In terzo luogo infine, anche la forma delle cellule chiamate granuli interni è del tutto differente da quella che questo nome ci farebbe supporre.

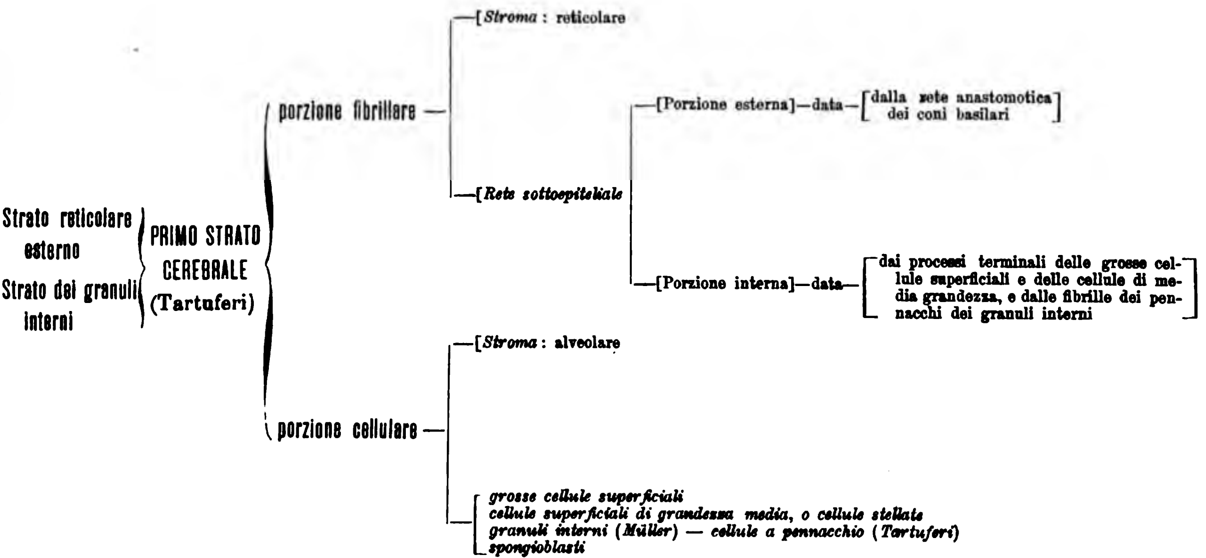
Io quindi proporrei di riunire in un solo strato lo strato reticolare esterno e lo strato dei granuli interni, e chiamare l'unione di questi due strati: *primo strato cerebrale.*

Questo *primo strato cerebrale* si suddividerebbe in due porzioni:

in una porzione esterna, *fibrillare;*
in una porzione interna, *cellulare.*

La porzione esterna, *fibrillare*, sarebbe costituita dalla *rete sottoepiteliale;* la porzione interna, *cellulare*, risulterebbe formata da quattro differenti tipi cellulari, che più sotto descriverò.

Per meglio chiarire quanto finora ho esposto mi valgo del seguente schema:


Strato reticolare esterno
Strato dei granuli interni
PRIMO STRATO CEREBRALE (Tartuferi)
porzione fibrillare —
—[*Stroma* : reticolare
—[*Rete sottoepiteliale*
—[Porzione esterna]—data—[dalla rete anastomotica dei coni basilari]
—[Porzione interna]—data—[dai processi terminali delle grosse cellule superficiali e delle cellule di media grandezza, e dalle fibrille dei pennacchi dei granuli interni]
porzione cellulare —
—[*Stroma* : alveolare
grosse cellule superficiali
cellule superficiali di grandezza media, o cellule stellate
granuli interni (Müller) — cellule a pennacchio (Tartuferi)
spongioblasti

Premesso ciò per amore di chiarezza, passerò ora a descrivere la *rete sottoepiteliale*, la quale serve a connettere, come dissi, gli elementi dello strato nevroepiteliale agli elementi dello strato cerebrale.

Alla formazione di questa rete concorrono:

1° Le fibrille dei coni basilari delle fibre dei coni;

2° I processi terminali delle grosse cellule superficiali;

3° I processi terminali delle cellule superficiali di media grandezza;

4° I processi terminali dei pennacchi dei così detti granuli interni.

Nella rete sottoepiteliale possiamo distinguere due porzioni: *una porzione esterna* ed *una porzione interna.*

La *porzione esterna* è formata (Tav. VIII, Fig. 1 *a*) dalle *fibrille anastomotiche* dei coni basilari.

Queste fibrille, come già dissi, collegano i coni basilari tra loro e formano una rete a maglie più o meno ampie a seconda della distanza che passa tra un cono basilare e l'altro, i quali occupano così i punti nodali della rete. Le fibrille di questa *rete anastomotica* dei *coni basilari*, decorrono in un piano parallelo alla superficie retinica.

La *porzione interna* della *rete sottoepiteliale*, trovasi immediatamente al disotto della precedente ed è formata dallo insieme delle anastomosi delle fibrille di connessione dei coni basilari, delle fibrille dei pennacchi e dei processi terminali degli altri due tipi cellulari menzionati.

Osservandola in sezioni parallele alla superficie retinica, la vediamo costituita da maglie minute irregolari per ampiezza e per forma: *apparisce* ovunque continua. Nei punti nodali delle maglie della rete o in altri punti delle fibrille che la costituiscono, possano osservarsi delle varicosità.

In siffatte sezioni si vede con tutta evidenza (Tav. VIII, Fig. 2), come essa sia formata dalle anastomosi delle fibrille dei pennacchi dei granuli interni (Tav. VIII, Fig. 3 *g*, *r*) dei processi terminali delle grosse cellule superficiali (Tav. VIII, Fig. 3 *r*) e delle cellule di media grandezza.

Come poi i processi di questi tre tipi cellulari diano luogo alla formazione della porzione interna della rete, lo esporrò dettagliatamente nel descrivere questi elementi.

2° STRATO DEI GRANULI INTERNI (MÜLLER) O PORZIONE CELLULARE DEL PRIMO STRATO CEREBRALE (TARTUFERI).

Gli elementi cellulari che si osservano in questa zona di tessuto retinico sono di quattro differenti tipi:

1° Grosse cellule superficiali;

2° Cellule superficiali di grandezza media, o cellule stellate;

3° Cellule a pennacchio (Tartuferi), granuli interni (Müller);

4° Spongioblasti del Müller.

1° Grosse cellule superficiali.

Questi grossi elementi stanno colla faccia esterna del loro corpo in immediato contatto della rete sottoepiteliale; variano di numero nelle differenti regioni della retina.

Per rilevare con esattezza la loro forma e le loro connessioni, bisogna studiarle tanto in sezioni parallele alla superficie della retina in cui vedonsi di faccia, quanto in sezioni perpendicolari.

Osservandole di faccia (Tav. VIII, Fig. 3) vediamo che tutto attorno al corpo cellulare, sorgono robustissimi processi: *processi orizzontali*, che si irradiano in un piano parallelo alla superficie della retina e che ad una distanza maggiore o minore, mai però molto grande, si dividono.

I rami secondari così formatisi, tornano a dividersi e suddividersi, non molte volte però, e piuttosto bruscamente divenendo esili si trasformano in processi terminali che si anastomizzano colle fibrille dei pennacchi e coi processi terminali delle cellule di media grandezza per costituire, tutti insieme, la rete sottoepiteliale (porzione interna) (Tav. VIII, Fig. 3 *r*).

Anche poi ai lati dei grossi processi, sorgono piccoli tronchi

che possono considerarsi come processi terminali, perchè per solito si biforcano una sol volta.

È probabile (ma non si può con tutta certezza affermare), che per quest'intreccio tanto complicato di fibre non tutti i processi terminali si comportino nel modo esposto, ma che invece qualcheduno si ponga direttamente in connessione, *senza prima anastomizzarsi*, con una fibra di un bastoncino o di un cono basilare.

Dai processi sinora descritti, io debbo distinguerne uno *rassomigliante ad una fibrilla nervosa*, e che perciò ci si presenta con caratteri molto differenti da quelli qui sopra esposti.

Questo processo (Tav. VIII, Fig. 3, P, N) a differenza degli altri, non l'ho mai veduto dividersi in tutto quel tratto nel quale era visibile, mentre gli altri processi, delle stesse dimensioni, molto si assottigliano e passano a far parte della rete sottoepiteliale.

Esso è cilindrico, di grossezza uniforme, può presentare quà e là delle varicosità, in modo da avere perfetta rassomiglianza con una fibrilla nervosa.

Il suo punto di origine non è fisso, per solito si distacca lateralmente in vicinanza della base di uno dei processi prima descritti.

Non raramente comincia con un leggero rigonfiamento conico come il prolungamento cilinder-axis delle cellule dei centri nervosi. Altre volte questo rigonfiamento conico è insignificante.

Decorre per tutto quel tratto in cui sinora l'ho potuto seguire, parallelamente alla superficie della retina nello spessore della rete sottoepiteliale. Non son giunto ancora a potere determinare ove e come finisca.

In sezioni verticali della rete sottoepiteliale, talvolta osserviamo delle fibrille nervose che decorrono in essa orizzontalmente. Io credo che queste fibrille non siano altro che il prolungamento descritto.

Sono molto in dubbio se una cellula dia origine ad un solo di questi processi.

Quando poi osserviamo sezioni perpendicolari di retina, queste grosse cellule superficiali (Vedi Tav. VII) ci appariscono di fianco.

In siffatte sezioni, il loro grosso corpo è ovale ed ove la retina è sottile, può giungere a contatto degli spongioblasti. Dalle estremità dell'ovale formato dal corpo della cellula, si vedono sorgere dei grossi processi che procedono flessuosi nella parte superficiale del così detto strato granuloso interno; si insinuano tra i granuli, e ove la retina è sottile (alla periferia ad e.), possono anche trovarsi tra questi e gli spongioblasti.

Dalla faccia esterna di questi processi, tanto presso la lor base quanto all'apice, si veggono sorgere esili processi terminali che suddividendosi a forchetta passano nella rete sottoepiteliale.

Questi grossi processi che si vedono sorgere dalle estremità dell'ovale del corpo cellulare, non sono altro che quei processi orizzontali che per trovarsi nel piano della sezione, non furono nel far questa, asportati.

Oltre questi grossi processi che si irradiano, come vedemmo, in un piano parallelo alla superficie della retina e che perciò chiamammo *orizzontali* ne osserviamo degli altri: *processi verticali* che si dirigono verso le parti profonde di questa membrana, descrivendo per solito un'ampia curva.

Sono processi di forma cilindrica e di grossezza uniforme. Traversano la parte profonda dello strato dei granuli interni e penetrati nello strato reticolare interno, cominciano quivi a dividersi. Li ho potuto seguire sino in mezzo alla *rete dei fiocchetti.*

Questi *processi verticali* sorgono il più delle volte con un breve rigonfiamento conico dalla faccia inferiore di uno dei grossi processi (Tav. VII, cellula di mezzo) orizzontali. Rarissimamente sorgono come è rappresentato nella prima cellula di sinistra (Tav. VII).

Per solito in una cellula, non si vede che un solo processo verticale, e al più due (Tav. VII, ultima cellula a de-

stra) (1), molto raramente tre. Sul loro numero esatto non può dirsi nulla di positivo, poichè trattandosi di cellule di grandi dimensioni, in una sezione verticale al piano d'irradiazione dei loro processi orizzontali, non possiamo vedere che una piccola parte di questi.

2° Cellule superficiali di grandezza media o cellule stellate.

Sono cellule più piccole delle precedenti; in sezioni orizzontali della retina le vediamo come alla Fig. 4, Tav. VIII, hanno cioè una forma stellata. Trovansi nella parte la più superficiale dello strato in discorso.

Dalla periferia del loro corpo rotondeggiante, sorge una ricca irradiazione di processi che si distribuiscono in un piano parallelo alla superficie della retina. I processi sorgono con tronchi comuni relativamente grossi che a breve distanza del corpo cellulare, si dividono e suddividono in processi gradualmente più sottili, talora leggermente varicosi. Finiscono per anastomizzarsi coi processi terminali delle grosse cellule superficiali e colle fibrille dei pennacchi dei granuli interni, per formare tutti insieme la porzione interna della *rete sottoepiteliale.*

3° Cellule a pennacchio (Tartuferi) o granuli interni (Müller).

In queste cellule dobbiamo distinguere:

a) un corpo;

b) un processo esterno;

c) un processo interno.

a) *Corpo.*

La sua forma varia a seconda della posizione della cellula In quelle più vicine alla rete sottoepiteliale esso tende all'ovale, in quelle poste profondamente, sopra gli spongioblasti, è invece piriforme, o a cuore (Tav. VII, cellule nere).

(1) Questi due processi si distaccano dalla base di un grosso processo orizzontale. — Non è stato possibile colla litografia far risaltare con evidenza che il corpo della cellula trovasi in un piano inferiore.

Alla periferia della retina è come schiacciato, relativamente largo, a cuore.

b) *Processo esterno.*

Il processo esterno è quello che rende caratteristica la forma di questi elementi (V. Tav. VII, 3).

Nelle cellule superficiali, il processo esterno è molto breve e largo e si confonde si può dire coll'estremità superiore del corpo cellulare; nei granuli profondi invece è relativamente molto lungo.

Giunto il processo esterno ad una certa distanza dallo strato nevroepiteliale, si divide in due o più tronchi principali (Tav. VII), che ben presto si dividono e suddividono in tronchi secondari sempre più sottili. I rami nei quali si scindono questi tronchi secondari non si comportano tutti ugualmente. Alcuni decorrendo presso a poco orizzontalmente, si anastomizzano fra loro, con i rami analoghi delle cellule vicine, e con i rami terminali delle grosse cellule superficiali e delle cellule superficiali di grandezza media formando la porzione interna della *rete sottoepiteliale*; altri invece, brevissimi, procedono o indivisi o dividendosi a forchetta, verso l'esterno per connettersi colle fibre dei bastoncini e colle fibrille di connessione dei coni basilari.

L'insieme delle fibrille in cui si scinde il processo esterno della cellula, io non saprei a quale altra cosa possa meglio essere paragonato che ad un *pennacchio.*

Le cellule hanno quasi sempre un solo pennacchio; talvolta però quelle poste profondamente ne presentano due.

Ciò dipende da che il processo esterno si biforca a distanza della rete sottoepiteliale, come specialmente avviene quando ad una cellula a pennacchio ne è sovrapposta un'altra o una delle grosse cellule superficiali (Tav. VII, cellula decima). In tali casi i due processi abbracciano l'elemento sovrapposto.

Un pennacchio si connette di solito con un cono basilare per mezzo di più fibrille, e quando esso trovasi esattamente

di contro ad un cono basilare, riceve quasi tutte le fibrille di connessione di questo; però qualche fibrilla di connessione di questo cono, va anche ai pennacchi vicini.

Un pennacchio si connette sempre con più coni basilari ove questi non sono eccessivamente distanti fra loro; si connette poi costantemente ad ovunque con molte fibre dei bastoncini, con tutte quelle fibre cioè che raggiungono la superficie del primo strato cerebrale in corrispondenza del pennacchio.

Anatomicamente possiamo in un certo qual modo parlare di connessioni proprie, *isolate*, di un pennacchio; quando però sotto il rispetto funzionale consideriamo le fibrille del pennacchio come vie di connessione, bisogna che rammentiamo che queste fibrille che si congiungono con una fibra di un bastoncino o con una fibrilla di connessione di un cono basilare, non sorgono isolate dal corpo cellulare della cellula, ma sorgono da tronchi comuni ad altre fibrille che, anastomizzandosi, formano la rete sottoepiteliale.

c) *Processo interno.*

Il processo interno della cellula a pennacchio, sorge dall'altra estremità del corpo cellulare, il quale si appuntisce leggermente per formarlo (Tav. VII).

Questi processi decorrono rettilinei in direzione radiale rispetto al globo oculare; talvolta sono leggermente flessuosi, ciò però io credo dipenda dal raggrinzamento della retina prodotto dai reagenti.

Traversano indivisi, mantenendosi perfettamente cilindrici e di grossezza uniforme, la parte profonda dello strato in cui si trovano e la metà esterna circa dello strato reticolare interno. Giunti nella parte interna di quest'ultimo si dividono e suddividono in un *fiocchetto* di fibrille irregolarmente varicose, che descrivono curve irregolarissime.

Queste fibrille del *fiocchetto* si anastomizzano fra loro formando una rete a maglie irregolari per ampiezza e per forma; si anastomizzano ancora con quelle dei *fiocchetti* vicini in modo da formare nella parte interna dello strato reticolare

interno, una rete non interrotta e che, per necessità di descrizione, chiamerò *rete dei fiocchetti* (Tav. VII).

Questa *rete dei fiocchetti* è in contatto immediato collo strato delle fibre nervose negli interstizi esistenti tra le cellule nervose.

I fiocchetti presentano lievi differenze di conformazione.

I fiocchetti superficiali sono come appiattiti, ossia le fibrille che li compongono appena sorte dal processo interno del granulo, voltano bruscamente e si irradiano in un piano parallelo alla superficie della retina.

I fiocchetti invece posti profondamente non sono così appiattiti; le loro fibrille nel dividersi dicotomicamente e nell'anastomizzarsi procedono verso la superficie interna della retina.

4° Spongioblasti del Müller.

Si trovano al limite interno dello strato in discorso in contatto immediato dello strato reticolare interno. Il loro corpo è rotondeggiante. Tenendo conto del modo di ramificarsi del loro processo interno, possiamo distinguerne tre forme.

Una forma che è quella con la quale di solito si presentano e che è rappresentata nel maggior numero degli spongioblasti della Tav. VII. Caratterizza questa forma un relativamente grosso processo che penetra nello strato reticolare interno dividendovisi e suddividendovisi moltissime volte. I sottili tronchi varicosi a cui dà origine descrivono delle inflessioni sigmoidee o delle curve. Questa ramificazione non può in tutta la sua eleganza vedersi che in sezioni parallele alla superficie della retina (Tav. VIII, Fig. 5).

Una questione che sinora non ho potuto risolvere con tutta certezza a causa del complicato intreccio delle fibre, è se queste ramificazioni si anastomizzino fra loro.

Una seconda forma con la quale gli spongioblasti possono presentarsi è quella rappresentata nella Tav. VII, secondo spongioblasta.

Abbiamo un grosso tronco che si dirige per un tratto indi-

viso verso l'interno. Si divide poi in rami secondari che voltano bruscamente appena sorti.

Un'ultima forma è quella con la quale si presenta il quinto spongioblasta (Tav. VII). Dalla faccia interna del corpo della cellula sorgono due o più grossi processi che voltano bruscamente verso i lati decorrendo nella parte la più esterna dello strato reticolare interno. Si dividono e suddividono divenendo sempre più sottili. I rami di suddivisione si dirigono verso la parte profonda dello strato reticolare interno.

I processi degli spongioblasti penetrano in mezzo alla *rete dei fiocchetti*. Se qui si anastomizzino colle fibre di questa rete o procedano oltre, io non posso ancora asseverarlo con certezza.

3° STRATO RETICOLARE INTERNO.

Questo strato costituisce il punto di convergenza, dei processi di quasi tutti gli elementi della retina.

In esso dobbiamo distinguere:

1° Un *reticolo* che ne costituisce lo stroma e che fa quindi parte dell'apparecchio di sostegno della retina;

2° Le *parti* che occupano le maglie del reticolo.

1° Il *reticolo* è costituito da maglie minutissime rotondeggianti. Solo qua e là vediamo maglie non tanto piccole. Le trabecole del reticolo si distaccano dal contorno delle fibre radiali del Müller;

2° Le *parti* che occupano le maglie del reticolo sono:

a) I processi verticali delle grosse cellule superficiali;

b) I processi degli spongioblasti;

c) I processi interni delle cellule a pennacchio nel tratto in cui sono indivisi;

d) La rete dei fiocchetti delle cellule a pennacchio che occupa la metà interna circa dello strato;

e) I processi protoplasmatici delle cellule nervose comunemente conosciute e quelli di altre cellule che in appresso descriverò.

Del complicatissimo intreccio che risulta dal frammischiarsi

di tutte queste parti, la figura qui annessa (Tav. VII, 4) non dà che una pallida idea.

4° STRATO DELLE CELLULE NERVOSE.

Il tipo delle cellule nervose comunemente conosciute è quello rappresentato dalle tre grosse cellule che ho figurato nella Tav. VII.

Colla colorazione nera, si rileva che queste cellule, sono costituite da un corpo globoso, dal cui polo esterno sorge il tronco comune dei processi protoplasmatici. Questo tronco comune è sempre molto corto, ben presto dividendosi a forchetta forma due o più grossi tronchi secondari che ben presto tornano a dividersi e suddividersi. L'irradiazione di questi processi avviene in un piano parallelo alla superficie della retina ed i tronchi secondari si diramano nella parte esterna dello strato reticolare interno.

I grossi processi delle più grosse cellule arrivano in contatto degli spongioblasti (Tav. VII, cellula a sinistra).

Il prolungamento cilinder-axis di questo tipo di cellule nervose si vede sorgere lateralmente, in vicinanza del polo interno del corpo cellulare (Tav. VII).

Il tronco comune dei processi protoplasmatici e la parte esterna del corpo della cellula, si trovano in mezzo alla rete dei *fiocchetti*.

Oltre questo tipo di cellule che ho descritto, io ne ho osvato un altro. Questo secondo tipo è dato da piccole cellule nervose che hanno il corpo piriforme o a cuore. I loro processi non sorgono come quelli del tipo precedente da un tronco comune, ma direttamente dal corpo cellulare. Questi processi non molto numerosi (Tav. VII) appena sorti si piegano bruscamente per irradiarsi esclusivamente, almeno i tronchi più grossi, in un piano parallelo alla superficie della retina, in mezzo alla *rete dei fiocchetti* o immediatamente sopra all'origine di questi ultimi.

5° STATO DELLE FIBRE NERVOSE.

Le fibre che compongono questo strato decorrono parallelamente alla superficie della retina. Però è da notare che tanto in sezioni verticali quanto in sezioni orizzontali le vediamo incrociarsi tra loro.

In sezioni verticali si vedono fibre decorrenti nella parte più interna dello strato dirigersi verso lo strato reticolare interno o obliquamente o descrivendo una curva.

In sezioni orizzontali poi si vedono fibre isolate o fascetti di fibre incrociarsi sotto angoli differentissimi in modo che si ha l'apparenza quasi come di un reticolato.

Le fibre non sono tutte delle stesse dimensioni; ve ne sono alcune molto sottili, altre relativamente molto grosse. Alcuni fatti mi indurrebbero a ritenere che non si tratti di un'accidentale differenza di dimensioni, ma che invece questa coincida con diversità di origini e di connessioni.

Tutti gli anatomici sono concordi nell'ammettere che una parte di queste fibre si originino dal prolungamento *cilinder-axis* delle cellule nervose dello strato precedente e col metodo di Weigert è relativamente facile l'osservare questa derivazione.

Però, siccome il numero delle fibre, che compongono lo strato in discorso, è molto superiore a quello delle cellule nervose dello strato precedente, così, scrive lo Schwalbe, deve esistere un secondo modo di origine delle fibre, che non è stato ancora dimostrato.

Se si tien conto:

1° che la rete dei fiocchetti è in contatto *immediato*, come descrissi, con lo strato delle fibre nervose;

2° che fibre nervose si vedono talvolta penetrare nello strato reticolare interno in mezzo alla rete dei fiocchetti (Tavola VII, seconda fibra a destra), io sarei portato a ritenere non destituita di ogni fondamento la ipotesi che parte delle

fibre si originino dalla rete dei fiocchetti, e qualche volta ebbi di fatti apparenze che sembravano confermare questa supposizione.

Però, benchè io intenda di esporre con ciò non altro che una *semplice ipotesi*, pure lo faccio con molte riserve, perchè in mezzo alla rete dei fiocchetti vanno i prolungamenti degli spongioblasti ed i prolungamenti verticali delle grosse cellule superficiali; onde, e per altri fatti ancora, la tessitura di questa porzione profonda dello strato reticolare interno diviene estremamente complicata.

Nè d'altra parte bisogna dimenticare che ci troviamo qui in un terreno sconosciuto, e che destituite di serio fondamento sarebbero le deduzioni dei raffronti che tentassimo di fare tra il tessuto della retina che appartiene ad un organo di senso ed il tessuto dei centri nervosi.

Il modo di connessione qui descritto dello strato nevroepiteliale della retina collo strato cerebrale, ed il modo di comportarsi delle fibrille dei coni basilari delle fibre dei coni, sollevano, a me pare, nell'interesse della fisiologia e della patologia della retina, molte questioni che non crederei inutile *tentare* di risolvere con speciali ricerche, se pure per tutte sarà ciò possibile.

Di tali questioni non ne accennerò qui sotto che alcune.

Se l'eccitazione di una fibra nervosa si propaga in tutti i rami in cui essa si divide, possiamo per analogia ammettere che l'eccitazione della fibra di una cellula visiva a cono si propaghi in tutti i suoi rami di divisione (*fibrille del cono basilare*), e conseguentemente si propaghi pure in tutta quella porzione della rete sottoepiteliale, alla cui formazione questi rami di divisione, come vedemmo, concorrono.

Ma *apparendo* la rete sottoepiteliale anatomicamente ovunque continua, l'eccitazione di un gruppo di cellule visive si

diffonderà in tutta l'estensione della rete o piuttosto in una porzione limitata di essa?

Alcuni fatti, come ad esempio, il modo di comportarsi della visione centrale nelle coroiditi disseminate, e specialmente nella forma areolare del Foerster, non renderebbero più probabile la *ipotesi* che: non *sembrerebbe* necessario che la eccitazione di un gruppo di cellule visive per provocare la sensazione relativa dovesse diffondersi in tutta la estensione della rete sottoepiteliale?

Supponendo che l'eccitazione di un gruppo di cellule visive si propaghi in una porzione *limitata* nella rete sottoepiteliale, l'area di questa rete nella quale si propaga l'eccitazione, sarà maggiore dell'area della rispettiva immagine retinica, come i descritti rapporti delle fibrille dei coni basilari con le cellule a pennacchio ci farebbero ammettere?

Supposto del pari che l'eccitazione di un gruppo di cellule visive si diffonda in una porzione *limitata* della rete sottoepiteliale, l'estensione dell'area in cui, in questa rete si propaga l'eccitazione, varierà, entro certi limiti, in rapporto all'intensità dello stimolo luminoso?

Le cellule visive a cono per le numerose fibrille del loro cono basilare assumono, come descrissi, cogli elementi dello strato cerebrale, rapporti molto più numerosi di quelli che con questi elementi possono assumere le cellule visive a bastoncino fornite di una fibra che non si divide. La eccitazione di una cellula visiva a cono si dovrà di conseguenza propagare ad un numero molto maggiore di elementi.

Non potrebbe questo fatto spiegare o contribuire a spiegare la squisita sensibilità visiva della macula e la debole acuità visiva delle parti periferiche della retina?

Poichè il pennacchio di una cellula a pennacchio si connette anche con coni basilari che non trovansi in corrispondenza di esso, la distruzione di poche cellule visive potrà funzionalmente passare inavvertita?

Questo stesso fatto anatomico potrà influire sui limiti di uno scotoma dipendente da una distruzione del tessuto retinico limitata, almeno alla sua periferia, allo strato nevro-epiteliale?

Spiegazione delle figure.

TAVOLA VII.

Questa tavola serve a rappresentare l'immagine di una sezione verticale di retina senza il suo apparato di sostegno. I singoli elementi furono ad uno ad uno esattamente disegnati col prisma-carta del disegno all'altezza del piede del microscopio Hartnack, modello VIII, tubo chiuso, oc. 3, oggettivo 9, immersione.

Per chiarezza non furono disegnati che pochi elementi retinici, poichè altrimenti, essendo questi stipatissimi, la figura sarebbe divenuta indecifrabile. Per la stessa ragione non furono disegnate le cellule le più superficiali del primo strato cerebrale (*cellule stellate*).

Per la complicata tiratura della tavola non furono potute fare alcune piccole correzioni: così, alcune fibre dei bastoncini, come la prima a destra, sono state fatte dal litografo — una piccola cosa — troppo grosse; alcune fibrille terminali dei pennacchi sono state fatte un poco sottili, ma trattasi di piccolissime ed insignificanti differenze.

La grossezza esatta delle fibre dei bastoncini è quella delle ultime quattro fibre a destra, a questa grossezza corrisponde quella delle fibrille terminali dei pennacchi.

1. — *Strato nevroepiteliale.* — Alcune fibre dei bastoncini si vedono (come talvolta appariscono), tronche e terminanti con una varicosità.
2. — *Porzione fibrillare del primo strato cerebrale* (*rete sottoepiteliale*). — Se molte fibrille dei pennacchi terminano senza connettersi con le fibre dei bastoncini, ciò dipende dall'essere state disegnate, per chiarezza della figura, solo poche cellule visive a bastoncino.
3. — *Porzione cellulare del primo strato cerebrale.* — In nero sono rappresentate le *cellule a pennacchio;* le cellule colorate adiacenti alla rete sottoepiteliale sono le *grosse cellule superficiali.*

   Le cellule colorate adiacenti allo strato reticolare interno sono gli *spongioblasti.*
4. — *Strato reticolare interno.* — Vi si vedono i processi verticali delle grosse cellule superficiali, i processi interni delle cellule a pennacchio e la rete dei fiocchetti da questi formata; i prolungamenti degli spongioblasti ed i processi protoplasmatici delle cellule nervose dei due tipi descritti nel testo. Il fiocchetto dell'ultima cellula a pennacchio a destra è veduto un poco obliquamente. Fu scelto per mostrare con evidenza come si origina dal processo interno della cellula a pennacchio.
5. — *Strato delle cellule nervose e delle fibre nervose.*

TAVOLA VIII.

Tutte le figure di questa tavola furono disegnate col prisma. — La carta del disegno trovavasi all'altezza del piede del microscopio. Microscopio Hartnack, modello VIII, tubo chiuso, oculare N. 3. Per ciascuna figura sarà indicato l'oggettivo che si usò nel disegnarla.

Fig. 1. — *Porzione profonda dello strato neuroepiteliale.* Da una sezione obliqua della retina. Oggettivo N. 9, imm. Reazione limitata alle fibre dei coni. — F, fibre dei coni. — B, coni basilari delle fibre dei coni. — G, cellula a pennacchio veduta obliquamente. — A, fibrille anastomotiche dei coni basilari e rete anastomotica da loro formata. — C, fibrille di connessione dei coni basilari. Si vedono chiarissimamente continuarsi colle fibrille del pennacchio.

Fig. 2. — *Rete sottoepiteliale* (porzione profonda). Da una sezione della retina fatta in un piano parallelo alla sua superficie. Oggettivo N. 9, imm. Si vedono le fibrille dei pennacchi delle cellule a pennacchio anastomizzarsi tra loro. Le fibrille sono in qualche punto varicose. I contorni del corpo delle cellule si vedono sfumati perchè queste sono poste in un piano inferiore. Per chiarezza del disegno fu scelto un punto della rete sottoepiteliale in cui essa non mostravasi molto intricata per non essere avvenuta la reazione in tutte le fibrille che la compongono.

Fig. 3. — *Grossa cellula superficiale della proporzione cellulare del primo strato cerebrale.* Da una sezione fatta in un piano parallelo alla superficie della retina. Oggettivo N. 8. — P, processi orizzontali. — PT, processi terminali. — PN, processo rassomigliante ad una fibrilla nervosa. — G, cellule a pennacchio. — A, anastomosi tra i processi terminali della cellula e le fibrille dei pennacchi. — R, piccola porzione di rete sottoepiteliale.

Fig. 4. *Cellula stellata della porzione cellulare del primo strato cerebrale.* Da una sezione fatta in un piano parallelo alla superficie della retina. Obb. N. 8.

Fig. 5. — *Spongioblasti,* veduti dal di sotto un poco obliquamente. Da una sezione fatta in un piano parallelo alla superficie della retina. Oggettivo N. 7. Si vedono tre spongioblasti di cui due vicinissimi e la ricchissima ramificazione dei loro processi.

Fig. 6. — *Rete dei fiocchetti.* Da una sezione quasi parallela alla superficie della retina. Obb. N. 9, immers. — F, processo interno della cellula a pennacchio da cui in questo punto si origina la rete dei fiocchetti.

Fig. 7. — *Piccola cellula nervosa del secondo tipo da me descritto,* osservata di faccia. Da una sezione parallela alla superficie della retina. Oggettivo N. 9, immersione.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 17.

Laboratorio di Patol. Gen. dell'Univ. di Genova (Prof. G. Salvioli).

SUI LINFATICI DEL CUORE

ULTERIORI RICERCHE

DEL DOTTOR

Origene MASINI

Assistente.

Nel 1876 il Prof. Salvioli pubblicava (1) uno studio sui linfatici del cuore, dal quale risultava che nel miocardio la circolazione linfatica si compie per mezzo di una rete di vasi linfatici i quali presentano tutti quei caratteri generali che soglionsi riconoscere negli altri visceri. Alla descrizione aveva unite alcune figure in cui evidentemente era dimostrato, che detti risultati avevano un fondamento su preparati dei linfatici ottenuti per mezzo d'iniezioni. Questi linfatici così nettamente evidenti per i loro caratteri, apparivano in continuazione con quelli del pericardio e subendocardio, e decorrevano a guisa di una rete, con una certa uniformità, disposti fra i fasci muscolari del cuore.

Dopo queste ricerche più non reggevano i risultati negativi dello Schweigger Seidel (2) e del Ranvier (3), i

(1) G. Salvioli, « Sulla struttura e sui linfatici del cuore ». (*Archivio per le Scienze Mediche,* Anno II, Fasc. 3°. Torino, 1878).
(2) Stricker's « Handbuch, » p. 185. Vien 1869.
(3) « Traité technique d'histologie, » p. 545. Paris, 1877.

quali, cioè, nel miocardio non erano riusciti ad ottenere l'iniezione delle vie linfatiche, ed in mancanza di queste avevano ammesso una speciale circolazione lacunare linfatica.

Senonchè ultimamente il Dottor Stanislao Bianchi (1) è ritornato sull'argomento pubblicando alcune sue ricerche sulla circolazione linfatica del cuore fatte nel Laboratorio di Istologia Fisiologica di Firenze. Da queste ha concluso che nel cuore, o, meglio, nel miocardio, non vi sono veri e proprii vasi linfatici; egli ammette invece quanto prima aveva opinato il Ranvier, che cioè il cuore è da ritenersi come una spugna linfatica.

Incoraggiato dal Prof. Salvioli, ho ripreso volontieri questo studio, prima, perchè in altre occasioni aveva avuta l'opportunità di occuparmi dello studio dei linfatici in altre parti dell'organismo, poi perchè, anche dall'esame dei preparati che il Prof. Salvioli conservava del suo precedente studio mi sembrava che abbastanza evidenti fossero le prove di fatto da lui messe innanzi.

Esaminando il lavoro del predetto Dottor Bianchi, appare anzitutto che una grande importanza egli annette al metodo tenuto in questo suo studio, e col quale ha creduto di evitare ogni causa d'errore, e di poter bene differenziare le vie linfatiche dalle sanguigne. Tale sistema consiste nell'iniettare prima il sistema sanguigno, per poi passare all'iniezione interstiziale con un liquido di colorito diverso.

Ma questo metodo, se teoricamente sembra che debba tanto corrispondere, praticamente non corrisponde affatto allo scopo voluto, perchè, quando tutti i vasi sanguigni sono stati distesi dalla precedente iniezione, questi esercitano una compressione sugli interstizi del miocardio, che in questo caso sarebbero gli spazi che servir debbono alla circolazione linfatica. Quindi è difficilissimo, colla successiva iniezione, ottenere il riempimento di quelle lacune o di quei vasi che

(1) « Nuove ricerche sui linfatici del cuore ». (*Lo Sperimentale*. 1886, Fasc. I).

sono proprii alla circolazione della linfa. La prova di questo mio asserto sta nel fatto, che nè il Dottor Bianchi, nè io, usando del suo metodo, siamo riusciti a questo modo ad ottenere l'iniezione dei vasi linfatici.

Non mi sembra fondato il dubbio che nel miocardio si possa confondere la rete sanguigna colla linfatica, poichè ognuno, esaminando un preparato riescito dei linfatici del miocardio, in confronto con altri in cui vi sia l'iniezione dei vasi sanguigni arteriosi e venosi, colla più grande facilità riesce a distinguere i primi dai secondi, perchè quelli si presentano coi comuni caratteri dei linfatici che stanno negli altri visceri, mentre, come ognuno sa, i vasi sanguigni sono in rapporto colla fitta rete dei capillari che sta fra le fibre muscolari, e che dà una ben differente apparenza, tale da essere sempre nel caso di distinguerli anche quando si osservano a tratti isolati.

I vasi linfatici del miocardio formano una rete di canali di forme svariatissime, a seconda dell'adattamento che debbono subire, ma che però si vedono avvolgere con una determinata disposizione, fasci muscolari di secondo e terzo ordine, come pure con determinata disposizione mettersi in rapporto colla rete linfatica pericardica, e con una determinata disposizione seguire il decorso dei vasi sanguigni.

Tutte le cause d'errore che possono occorrere nelle iniezioni parenchimatose, quali sono quelle dipendenti dalle lacerazioni che vengono prodotte dalla sostanza iniettata, le cagioni che fanno riescire quasi costantemente la rete linfatica nel pericardio, le aveva già accennate il Prof. Salvioli nel suo studio. Solo ora voglio aggiungere, che in queste ricerche è il puro caso quello che porta ad ottenere delle iniezioni dei vasi linfatici, e nessuna guida si può consigliare per raggiungere questi risultati; una cosa però è necessaria, di non arrestare l'esame di un cuore iniettato ad alcuni tagli, ma, per così dire, di tutto esplorarlo, perchè può occorrere appunto solo in qualche piccolo distretto di trovare iniettata la rete linfatica.

Ma, del resto, queste norme è necessario sempre osservarle quando appunto siamo costretti a seguire un processo il quale non è basato che sulla incertezza tecnica dell'operazione.

Ho ripetute nel cuore della pecora tutte queste svariate iniezioni, e sono riescito appunto ad ottenere dei preparati nei quali l'iniezione dei vasi linfatici del miocardio era completamente riuscita, e si poteva seguirla nelle sezioni trasversali dall'endocardio nel miocardio, cioè attraverso tutta la massa muscolare del cuore. Non posso perciò che ripetere, che il miocardio è provvisto di una rete di vasi linfatici che si presentano con quei caratteri generali che differenziano questi vasi da tutti gli altri. Una cosa particolare che voglio notare, è che l'iniezione dei vasi linfatici miocardici talvolta avviene contemporaneamente quando si pratica l'iniezione dei vasi sanguigni per l'arteria coronaria. In questi casi non mi è mancato mai di rilevare nella carne del cuore dei piccoli stravasi di materia d'iniezione, i quali indubbiamente rappresentavano il meccanismo d'iniezione dei vasi linfatici, ciò che vale a dire, che ci si trovava in questo modo nelle medesime condizioni come quando si infigge la cannula nel miocardio. Tale particolarità va tenuta presente, in quanto che il Dottor Bianchi nel suo lavoro dice che, praticando sottili fettucce dei cuori preparati col suo metodo, si hanno preparati nei quali, è verissimo, si hanno le figure disegnate dal Prof. Salvioli, però esse non rappresentano la rete linfatica, ma esse sono eguali in tutto e per tutto a quelle che si ottengono iniettando il solo sistema dei vasi sanguigni. È necessario notare, prima di ogni altra cosa, che il Professore Salvioli consiglia, per rilevare bene l'iniezione linfatica, non di fare delle sottili fettucce, ma dei grossi tagli, perchè i vasi linfatici decorrono non fra le fibre muscolari ma fra i fasci, cosicchè in una sottile fettuccia, se l'iniezione è riescita, non se ne vedrebbero, come facilmente si comcomprende, che delle traccie, mentre in una grossa, muovendo la vite micrometrica, si può seguire il decorso di questi attorno i fasci muscolari.

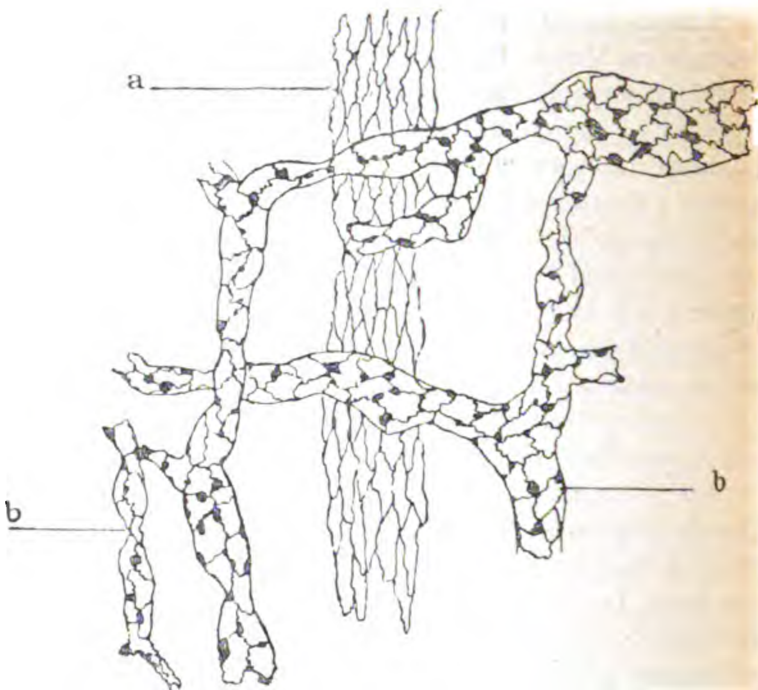
Ma supponiamo che il Dottor Bianchi realmente abbia viste delle figure eguali a quelle disegnate dal Prof. Salvioli nel suo lavoro; allora bisogna concludere che egli ha confuso i vasi linfatici coi vasi sanguigni, o per meglio dire, che iniettando i vasi sanguigni per mezzo di un qualche stravaso, era riuscita iniettata anche parte della rete linfatica, e che questa fu creduta appartenente al sistema sanguigno.

I linfatici del miocardio che si ottengono per mezzo della iniezione col bleu di Prussia, sono limitati da un endotelio, il quale si presenta con caratteri diversi da quello che si osserva nei vasi sanguigni arteriosi e venosi.

Quando una volta si sono veduti per mezzo delle iniezioni colorate i linfatici del miocardio, facilmente si distinguono anche quando si è ottenuto l'endotelio, definito dalla reazione del nitrato d'argento, la quale reazione riesce ogni qualvolta si fa una iniezione parenchimatosa di una soluzione di nitrato d'argento all'uno per duecento o per trecento. Le cellule endoteliali dei vasi linfatici sono più grandi, irregolari e sinuose di quelle dei vasi sanguigni. Queste cellule non si presentano mai con una sostanza uniente ben definita, fra esse vi stanno sempre dei precipitati o delle punteggiature che tolgono il limite netto dell'elemento, non hanno una direzione regolare e costante, perchè appunto è irregolare la loro forma. Le vene invece, anche nelle piccole diramazioni, sono provviste di un endotelio fatto di cellule molto allungate col loro asse maggiore diretto longitudinalmente, sempre ben spiccate e definite e limitate le une dalle altre. Le arterie poi hanno un endotelio distinto da quello delle vene, perchè non è così regolare e disposto piuttosto col suo asse maggiore trasversalmente, e si distingue da quello dei linfatici perchè gli elementi sono meglio definiti e delimitati.

Da queste ulteriori ricerche non posso che confermare pienamente i risultati precedentemente esposti dal Prof. Salvioli, e per conseguenza debbo concludere che nel miocardio la circolazione linfatica si fa per veri e propri canali ben definiti, limitati da un endotelio.

Al Dottor Bianchi non essendo riuscito in alcun cuore, e neppure in quello della pecora, l'iniezione dei linfatici, o di riconoscere questi, ha supposto che il cuore abbia bisogno, per la sua speciale struttura e funzione, di una particolare circolazione della linfa, e, secondo lui, servirebbero a questo ufficio le lacune che comunicano fra di loro, e poi conchiude



a — Endotelio di una vena.
b — Endotelio dei linfatici.

affermando che egli ritiene col Ranvier che il cuore è una specie di spugna linfatica.

Non intendo ora discutere ciò che è stato detto dallo Schweigger Seidel e dal Ranvier riguardo alla circolazione linfatica nel miocardio, solo interessa rilevare le modalità di questa circolazione quale verrebbe enunciata dal Dottor Bianchi. E mi domando, su quali fondamenti può

egli dire che si trovino fra i fasci muscolari degli spazi che comunicano ampiamente fra di loro e che rappresentino le vie della circolazione linfatica, mentre egli non ha mai ottenuto alcuna iniezione che mettesse in evidenza questo fatto, e mentre non ha ottenuto che iniettati i vasi sanguigni?

E come può egli ancora aggiungere che il cuore è una specie di spugna linfatica, quando non mette innanzi alcun dato di fatto che questo dimostri?

Di più, cosa sarebbero queste lacune che servir devono al circolo linfatico, sprovviste di qualunque endotelio che le rivesta?

Io ho ottenuto invece, come sopra ho detto, la conferma dell'esistenza di veri vasi linfatici nel miocardio. Credo che non si possa trovare alcuna difficoltà a chiamare questi vasi uniti a rete col nome di cavità fra loro comunicanti, perchè realmente sta il fatto che le dilatazioni dei vasi linfatici corrispondono agli intermezzi dei fasci muscolari. Esse si presentano nel loro assieme con quei comuni caratteri che sogliono differenziare il sistema linfatico ottenuto per mezzo delle iniezioni parenchimatose; ma da semplici cavità o lacune vanno distinte, perchè sono rivestite da un continuo endotelio, come lo sono i linfatici o le cavità che contengono della linfa. Con questo, le mie ricerche sono in accordo in parte con quelle di data molto anteriore fatte dallo Schweigger Seidel, il quale appunto aveva notato che nel cuore esistono delle lacune linfatiche rivestite da endotelio.

Il miocardio, adunque, possiede una circolazione linfatica che, come nelle altre parti, si compie per veri e propri vasi, sicchè per nessuna ragione esso può venir considerato come una spugna linfatica. Invece, più propriamente, ammettendo, se si vuole, il gran bisogno di liquido nutritizio per il miocardio, e considerando il lasso connettivo che sta fra capillari, fibre e fasci muscolari, si potrà dire che il cuore deve essere continuamente imbevuto da molto plasma, il quale, filtrando dai vasi sanguigni, provvede alla nutrizione, e continuando a circolare, passa, o, meglio, entra nei vasi linfatici,

che contengono appunto il liquido refluo della circolazione parenchimatosa.

Prima di finire, debbo ringraziare caldamente il Prof. Salvioli, il quale, consigliandomi di fare tali ricerche, ebbe sempre occasione di controllare e confermare le risultanze di questo studio (1).

Genova, marzo 1887.

---

(1) Il prof. Tafani in una recente comunicazione fatta all'Accademia medica di Genova, confermando questi miei risultati, aggiungeva che sono necessarie alcune speciali condizioni affinchè riesca l'iniezione dei linfatici nel miocardio, e la principale si è che il cuore sia in rigidità cadaverica: però dalle mie ricerche e dal confronto dei risultati da esso ottenuti posso concludere che detta condizione non è necessaria. Contrariamente poi a quanto il detto professore ha detto, posso aggiungere, che i vasi linfatici capillari che formano la rete muscolare sono affatto sprovvisti di valvole conformate a guisa di quelle che si osservano nel decorso dei tronchi linfatici.


1.
2
3.
4
5

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 18.

SULLA RIPRODUZIONE PARZIALE DEL TESTICOLO

Studio Sperimentale

PEL PROFESSORE

Luigi GRIFFINI

(Tav. IX).

Lo studio della riproduzione degli organi, benchè tentato antecedentemente, fu reso possibile soltanto quando si incominciò, come io feci, ad applicare a questo lo stesso metodo che gli embriologi avevano già impiegato per lo studio dello sviluppo embrionale di quelli, in quanto che con questo metodo, *delle sezioni asseriate*, si riuscì a superare tutte le difficoltà che dianzi si presentavano, ed a raggiungere una grande sicurezza nell'interpretazione dei fatti che in questo processo vanno man mano svolgendosi. E per vero quest'applicazione appariva già a priori interamente logica, perocchè le condizioni che si hanno nell'uno e nell'altro genere di studii, apparentemente differenti, sono precisamente le stesse. Trattasi infatti negli studi embriologici di formarsi un concetto completo ed esatto delle singole parti dell'organismo, e in particolare degli organi, in quanto riguarda la loro varia configurazione, la loro intima struttura, ed i loro reciproci rapporti nei diversi stadii dello sviluppo, per dedurne sicuramente l'origine dei varii elementi costitutivi delle singole parti, e la tipica, costante serie di caratteri morfologici of-

ferti; per dedurre, in una parola, il processo dello sviluppo embrionale; e trattasi parimenti nello studio della riproduzione di formarsi un concetto completo ed esatto delle varie parti che costituiscono la neoformazione (in generale: tessuto connettivo con vasi e nervi, dotti ghiandolari e parenchima, se si tratta di un organo ghiandolare) in quanto riguarda la loro particolare configurazione, la loro struttura intima, ed i loro rapporti reciproci e colle parti preesistenti nei varii stadii della riproduzione, per dedurre l'origine degli elementi dei varii tessuti neoformati e la costante, tipica serie di modificazioni morfologiche, il cui complesso costituisce il processo riproduttivo. Ora, come l'esperienza ha sicuramente constatato, non è possibile soddisfare appieno a tutte queste condizioni senza ricorrere ad un accurato esame fatto sopra una completa serie di sezioni. — Nei processi di riproduzione si ha sempre necrosi più o meno limitata dei tessuti che costituiscono i margini della soluzione di continuo, cui segue la neoformazione delle singole parti costitutive dell'organo, neoformazione che si fa accanto e fra le parti necrosate, le quali vanno poco a poco scomparendo. Questa neoformazione compensatrice non si fa uniformemente in tutti i punti ed in uno stesso tempo, poichè gli elementi cellulari dei varii tessuti proliferano in misura diversa; ora è egli possibile formarsi un concetto esatto di ciò che avviene in tutto lo spessore dei bordi di una soluzione di continuo coll'esame di alcune sezioni non asseriate? Ma in particolare poi, se si tratta di organi aventi tubi ghiandolari (ad es. testicolo, fegato), è da sperarsi che in tal caso si abbiano, in una sezione, compresi in tutta la loro lunghezza i tubi (dotti biliari, canalicoli seminiferi) che crescono alla loro estremità recisa in direzione quasi mai corrispondente ad uno stesso piano, e che mandano diramazioni laterali? Ed è possibile coll'esame di sezioni disordinate giudicare, ed assicurarsi, che il tratto di tubo ghiandolare compreso in quelle corrisponda o meno alla porzione cresciuta del tubo? Qui occorre sempre riconoscere esattamente dove e come comincia la parte neoformata di questi canali, dove e

come termina nei varii stadii; quali sono i particolari di struttura lungo tutta la parte neoformata e verso la porzione preesistente da cui essa origina. Quale concetto, ad esempio, dovremo formarci dei diversi stadii di formazione dei corpuscoli gustatorii, se non si esaminano con sezioni asseriate tutti gli elementi che costituiscono i corpuscoli, e come potremo scoprire, sorprendere i primissimi stadii del loro sviluppo? Quanti dubbii, quante difficoltà non vengono tolte col metodo delle sezioni asseriate! Minuti particolari, che possono nel processo della riproduzione d'alcune parti acquistare un'importanza capitale, non potranno mai sfuggire ad un'accurata analisi quando nessuno degli elementi, su cui devesi stabilire, manca. L'interpretazione di singole figure offerte da qualche sezione, come suolsi fare, è sempre un fatto arbitrario, e spessissimo una fonte d'errore; lo studio del processo di riproduzione così inteso non può essere mai, a mio credere, uno studio serio ed esatto. Si è pur dato in questi ultimi tempi una esagerata importanza alle figure cariocinetiche della scissione indiretta. Tutte le neoformazioni, è ben vero, si risolvono in processi cellulari, e la proliferazione delle cellule si effettua colla scissione indiretta; ma se questo sta in ordine generale, in particolare poi si incontrano difficoltà, per tenerne un esatto calcolo, che non possono facilmente essere risolte. Innanzi tutto abbiamo alcuni organi, come il testicolo, le ghiandole linfatiche, in cui le forme cariocinetiche sono in così grande numero già normalmente, e nel testicolo si hanno anche così grandi variazioni, che proprio non sarebbe il caso di tenerne calcolo; poi negli altri organi, vi sono variazioni relative all'età, al tempo in cui si prende l'organo per l'esame, e variazioni individuali abbastanza sensibili. Infine se serve bene a principio, quando la proliferazione è limitata a poche cellule, a stadii più avvanzati, quando già si sono prodotti prolungamenti considerevoli dei tubi ghiandolari, e modificazioni della loro configurazione e delle cellule epiteliali per dar origine ad es.: nel testicolo della rana ad ampolle, allora il fatto del constatare o meno cellule in mitosi, ha veramente poca importanza, perchè

non vi ha bisogno di essa per dimostrare, o persuadersi, che quella considerevole porzione si è neoformata.

Io ho qui voluto, in una specie di prefazione, esprimere brevemente i criterii che mi furono di guida nello studio del processo di riproduzione degli organi, perchè da un lato veggo che molti si occupano di questi studii, ma quasi nessuno si attiene ad un metodo così rigoroso, e, ad onta di ciò, alcuni si credono bene spesso autorizzati ad ammettere sufficiente, e sicurissimo, il risultato dell'interpretazione di alcune imagini rilevate in alcune sezioni disordinate di poche esperienze, quasi direi ad ammettere quanto loro dicono come la regola, ed invece l'eccezione quanto da altri fu esattamente constatato; e da un altro lato perchè lo studio della riproduzione del testicolo dei mammiferi può dimostrare come talvolta anche impiegando un metodo esatto di studio, si incontrino tuttavia difficoltà così grandi, da essere quasi costretti a rinunciare a questo studio, mentre altri, che non le conobbero per non aver impiegato un esatto metodo, poterono credere d'essersi già a bel principio posti sulla buona via per iscoprirne il processo di riproduzione; infine perchè dopo questa dichiarazione si saprà con precisione, in qual modo io ho fin ora condotti i miei studii sulla riproduzione degli organi.

Lo studio della riproduzione parziale del testicolo fu da me tentato fin dal 1882 dapprima nei mammiferi (cani, conigli) e poco dopo nei polli (1). Ma già allora dovetti riconoscere le enormi difficoltà che presentava tale studio, poichè il testicolo di questi animali ha un parenchima composto di canalicoli seminiferi a decorso tortuoso, spesso ramificati e che terminano a fondo cieco, così che il voler seguire in tutto il loro decorso questi canali, che, dopo essere stati recisi, crescono alla loro estremità per proliferazione dell'epitelio, è cosa non solo fastidiosa, ma difficile assai, perchè, fissata l'attenzione anche sopra un solo canalicolo, quasi dopo una, o due

(1) C. Semper, « Das Urogenitalsystem d. Plagiostomen, ecc. » (*Arbeit an der zool-zoot. Institut*, Würzburg, II, 1875.

sezioni asseriate l'immagine da esso offerta cambia talmente che non si riescirebbe ad orizzontarsi, ed a rinvenirlo sicuramente se non ricavando da ogni sezione un piccolo disegno a matite colorate, e raffrontando poscia le varie imagini così fissate sulla carta. Oltre a ciò vi ha un altro grave inconveniente; infatti praticata una regolare asportazione cuneiforme nel testicolo dei mammiferi e dei polli, tosto la sostanza ghiandolare dei bordi sporge così tanto entro la soluzione di continuità, che questa ne riesce in gran parte riempita e trasformata in una piccola soluzione crateriforme, per cui i normali rapporti del parenchima dei bordi sono assai alterati, e ben poca è la parte da neoformarsi per riempire completamente la soluzione. A così paziente, lungo e difficile studio, io dovetti pel momento rinunciare, perchè impegnato in altri argomenti che già promettevano buoni risultati, epperò anche ora mi limiterò, per non ritardarne troppo la pubblicazione, a riferire i risultati già ottenuti sul processo di riproduzione del testicolo delle rane, confermando a proposito del testicolo dei mammiferi e polli quanto ho già indicato nella mia comunicazione preventiva, cioè:

1° Che la riproduzione parziale del testicolo nei cani, conigli e polli avviene; 2° Che nei polli la neoformazione di parenchima ghiandolare in seguito a larghe asportazioni è spesso assai abbondante; 3° Che il parenchima neoformato deriva dal preesistente; 4° Che nessuna parte prendono le cellule così dette plasmatiche nella neoformazione del parenchima ghiandolare.

Constatato già nel 1884 tale difficoltà nel testicolo dei mammiferi e polli, fu mia cura cercare un animale, il cui testicolo offrisse una struttura più semplice, e non presentasse il grave inconveniente dello spostamento del parenchima dei bordi della soluzione di continuo, e trovai appunto nel testicolo della rana tutte le condizioni favorevoli da me desiderate. In fatti questo animale ha un testicolo piccolo, di forma lenticolare, e può essere con tutta facilità completamente tagliato in sottili sezioni asseriate; ha una struttura relativamente molto sem-

plice, risultando formato da ampolle coniche colla base rivolta alla periferia dell'organo e l'apice verso l'ilo; dall'apice di ciascuna ampolla parte un piccolo dotto escretore, rivestito di uno strato di epitelio tendente alla forma cubica, il quale dotto, decorrendo nel tessuto connettivo interampollare (ricco di cellule somiglianti alle cellule plasmatiche del testicolo dei mammiferi) si riunisce ai dotti, che provengono dalle ampolle vicine, per formare dotti maggiori, che si riassumono alla fine nei 4 ad 11 dotti efferenti. Inoltre nel testicolo della rana si possono praticare soluzioni cuneiformi, le quali mantengono sempre questa forma, perchè non si produce spostamento alcuno del parenchima ghiandolare dei bordi.

Persuaso d'essermi posto in condizioni favorevoli per lo studio del processo di riproduzione, intrapresi tosto (nell'84 e 85) una serie di esperienze, che fu continuata in quest'anno.

Il numero delle rane, operate con asportazione parziale del testicolo, somma a 50, e gli stadii procuratimi sono da 3 a 75 giorni, coll'intervallo tra uno e l'altro stadio di 2 a 3 giorni. L'epoca migliore è al principio della primavera, quando già nella pienezza della funzionalità dell'organo, questi animali cominciano ad accoppiarsi. I maschi, presi di recente, e scelti tra i più grossi e robusti, venivano con leggiera curarizzazione immobilizzati, adagiati su un fianco cogli arti posteriori incrociati, perchè si mantenessero in quella giacitura, e, praticata lungo la linea mediana del fianco (ascellare media), appena al disopra del bacino, una ferita della cute e dei muscoli addominale esterno ed interno per la lunghezza di 8 a 10 millimetri, si arriva sopra il testicolo, il quale viene facilmente portato tra le labbra della ferita. Quivi, fissato colle dita della mano sinistra, con una forbice curva ben affilata praticava sul bordo libero convesso (opposto all'ilo) un'asportazione cuneiforme della larghezza di 3 millim. e della lunghezza di 2 pei testicoli grossi, ed un po' meno nei testicoli di dimensioni minori. Riposto il testicolo nel cavo addominale, praticava una sutura a sopragitto con categut della ferita muscolare, ed una eguale della cute. Uno scrupoloso metodo

antisettico fu sempre impiegato, servendomi del solfofenato di zinco, a cui le rane meglio resistono che all'acido fenico e ad altri antisettici. Le rane venivano poste per alcuni giorni in vasi di vetro disinfettati e tappati con cotone, sul cui fondo eravi una spugna disinfettata e bagnata con acqua sterilizzata; poi si passavano in una vasca di zinco con larghi ribordi, nella quale potevano stare all'asciutto, o tuffarsi nell'acqua. Stadii maggiori di 75 giorni non credetti opportuno procurarmeli, perchè osservai che, le rane in quella stagione, non potendole alimentare, dimagrano presto, ed a 75 giorni sono quasi ischeletrite, per la qual cosa non è da sperarsi che il processo di riproduzione debba progredire.

Quanto al metodo di conservazione e di colorazione dei pezzi io mi sono attenuto ai due seguenti: all'acido osmico a 0,40 %$_0$ e poi una miscela di acido osmico e liquido di Müller (1 parte di soluzione di acido all'1 %$_0$ in 8 a 10 parti di liquido di Müller), od immergeva direttamente i testicoli in quest'ultima miscela, ovvero li trattava col liquido di Flemming modificato da Podwyssozki; colorando il pezzo nel 1° caso col carmino all'allume, e nel 2° caso le sezioni, incollate coll'albumina, colla soluzione acquosa concentrata di saffranina. Tutti i pezzi furono inclusi in paraffina e tagliati in complete serie di sezioni.

A queste asportazioni cuneiformi, e relativamente considerevoli, consegue una emorragia sempre lieve e che cessa presto per la trombosi dei vasi recisi. Nella soluzione di continuità rimane quasi sempre un coagulo sanguigno. L'iperemia collaterale, conseguente alla trombosi dei vasi recisi, è poco spiccata, e la mortificazione di parenchima dei bordi è sempre esigua. In alcune sezioni si osserva ai bordi qualche ampolla che contiene del sangue, ma con elementi cellulari ancora ben conservati. Sono queste delle ampolle che furono intaccate dal tagliente nell'asportazione, e nelle quali si è infiltrato un po' di sangue, ma non per questo sono tutte destinate a perire, perchè anche a periodi molto avanzati (38-40 giorni dopo l'asportazione) si osserva qualche ampolla, che, oltre a ne-

maspermi, contiene dei globuli rossi ed ha elementi cellulari perfettamente normali. In questi casi, per proliferazione dell'epitelio dell'ampolla, l'apertura di essa viene chiusa; il sangue contenuto o viene eliminato collo sperma, o può essere riassorbito in posto. Nel coagulo sanguigno, che spesso riempie la soluzione di continuo, si trovano talora dei cumuli di nemaspermi, dei gruppi di cellule epiteliali in via di distruzione. Questi fatti si osservano 3 a 5 giorni dopo l'asportazione. Io ho rivolto in questi primi stadii specialmente l'osservazione sulle cellule in mitosi, servendomi di testicoli trattati col liquido di Flemming, e trovai che esistono cellule in mitosi in discreto numero entro le ampolle dei bordi, in iscarso numero invece tra le cellule dei dotti escretori, che si spingono fin sotto il coagulo. Ma delle prime devesi tener poco calcolo per quanto riguarda il processo di riproduzione, poichè quasi in egual numero si trovano in ampolle dello stesso testicolo molto lontano dalla soluzione, e quindi tengono più che altro alla spermatogenesi; per le seconde invece l'importanza è maggiore, poichè nei dotti normali solo assai di rado si riscontra qualche cellula in mitosi. Al 6°, 8° giorno dopo l'asportazione si trova, oltre a quanto fu già notato, una moderata infiltrazione di leucociti nel connettivo interstiziale dei bordi della soluzione, il quale appare alquanto aumentato di spessore, ed ha già cominciato a mandare qualche propagine entro il coagulo sanguigno. Di rado assai è avvenuta l'aderenza del tessuto adiposo, che sta nelle vicinanze del testicolo, colla soluzione di continuità; in tal caso la porzione di tessuto aderente, previo riassorbimento dell'adipe, si trasforma, a stadii più avanzati, in un tessuto connettivo giovane, che si fonde con quello di neoformazione. Verso il 12°, o 15° giorno la soluzione di continuo è quasi completamente riempita di tessuto connettivo embrionale con vasi in via di sviluppo, ricco di cellule fusiformi e ramificate, con sostanza intercellulare dapprima omogenea, gelatinosa poi commista a poche e fine fibrille connettive. Quanto all'origine del tessuto connettivo si affaccia qui, come sempre, la solita quistione, se

cioè esso derivi per intero dai leucociti migrati dai vasi, o dalle cellule del tessuto preesistente, colle ben note difficoltà per risolverla in un modo sicuro. Qui però, come in altri casi di riproduzione d'organi, io ho sempre osservato nel connettivo preesistente dei bordi un certo numero (benchè mai grande) di cellule connettive in mitosi, credo quindi che l'origine sia duplice, dai leucociti e dalle cellule del connettivo preesistente, senza però poter sicuramente dire in quale misura contribuiscano gli uni e le altre. In questo tessuto connettivo si vedono dei dotti ghiandolari, alcuni di questi sono tagliati longitudinalmente ed in diretta continuazione coi dotti interampollari del parenchima preesistente, dei quali sono un prolungamento più o meno lungo, spesso ramificato e terminante a fondo cieco; altri invece sono tagliati obliquamente, o longitudinalmente, e apparentemente in nessun rapporto col parenchima dei bordi; però, seguendo la serie di sezioni, si constata sempre, che questi stanno in diretto rapporto con alcuno dei dotti preesistenti, per ciò essi sono un tratto del prolungamento a decorso tortuoso da questi inviato nel connettivo. Questi prolungamenti si formano per la proliferazione delle cellule epiteliali dei dotti escretori situati nel connettivo interampollare dei bordi della soluzione di continuo; proliferazione che viene accertata colla constatazione di un buon numero di cellule in mitosi.

Quindi, la neoformazione del parenchima ghiandolare comincia colla proliferazione dell'epitelio dei dotti escretori, per la quale questi dotti si prolungano entro il connettivo di neoformazione che riempie la soluzione, e mandano nel loro decorso varie diramazioni laterali. Le cellule così dette *plasmatiche* a principio proliferano moderatamente, ma *giammai* si trovano nel connettivo neoformato dei cordoni cellulari da esse formati. A stadii più avanzati (21 a 28 giorni) si osservano nel connettivo di neoformazione dotti ramificati più lunghi, perchè mediante proliferazione del loro epitelio si sono spinti più oltre gli strati profondi del connettivo, ed offrono alcune delle loro diramazioni laterali che

terminano a fondo cieco più o meno dilatato, e tra le cellule epiteliali, spesso in mitosi, che formano queste dilatazioni, si notano dapprima una, e poi due o più cellule a nucleo assai grande, che poco si colora col carmino all'allume, ma offre insieme al protoplasma una colorazione brunastra, impartitagli dall'acido osmico, fornito di uno o più grossi nucleoli, ed è circondato da protoplasma omogeneo, alla cui periferia esterna è generalmente applicato un nucleo ovale allungato (Fig. 4, *e*). Queste cellule assomigliano assai alle cellule germinative primitive, che si osservano tra l'epitelio germinativo nei primi stadii dello sviluppo del testicolo e dell'ovario degli elasmobranchi, dei rettili e degli anfibii (1) e corrispondono perfettamente alle Spermatogonien od Ursamenzellen di La Valette St. George pel testicolo degli animali adulti (2). Altre più o meno brevi diramazioni di uno stesso dotto (Fig. 4, *f*) o di un altro dotto (Fig. 1, *s* e Fig. 2, *e*, *e'*) terminano a fondo cieco maggiormente dilatato che contiene, oltre a cellule epiteliali analoghe a quelle che tappezzano le pareti del dotto, anche varie spermatogonie.

Questi sono i primi stadii di formazione delle ampolle, caratterizzati dalla dilatazione dell'estremità a fondo cieco dei dotti, e dall'apparire di una o più spermatogonie, le quali probabilmente (poichè io non l'ho potuto constatare in modo diretto) derivano da un differenziamento di alcune cellule proliferanti del dotto (3). Seguendo i dotti prolungantisi nel con-

---

(1) C. Semper, « Das Urogenitalsystem d. Plagiostomen, ecc. » (*Arbeit an der zool-zoot. Institut*, Würzburg, II, 1875.

F. M. Balfour, « Traité d'Embryologie et d'Organogénie comparée ». Traduit par H. A. Robin.

(2) « Die Spermatogenese bei den Amphibien ». (*Arch. f. mikrosk. Anatomie*, Bd. XII).

(3) Nello sviluppo embrionale del testicolo dei rettili Braun avrebbe seguita l'entrata delle cellule germinative primitive nei tubi testicolari; ciò che Balfour conferma. — Nella riproduzione io non ho veduto nulla che mi possa autorizzare ad ammettere qualche cosa di somigliante, però io non escluderei questa possibilità quando le spermatogonie fossero contrattili e capaci quindi di migrare.

nettivo di neoformazione, anche a periodo più inoltrato (32, 38 giorni), si trovano alcune delle loro diramazioni terminare direttamente in una piccola massa cellulare sferica, od ovoidale, composta quasi esclusivamente di spermatogonie (Fig. 2, *e*, *e'*; Fig. 4, *a'*, *a''*). Questi rigonfiamenti cellulari hanno già nell'assieme la forma di un'ampolla, solo mancano della cavità, e della particolare disposizione delle cellule sulla parete. Tali modificazioni avvengono in seguito; infatti le spermatogonie si moltiplicano per scissione indiretta, le diverse forme cariocinetiche della quale sono frequenti (come può constatarsi nelle figure qui annesse), e da questa moltiplicazione derivano piccoli gruppi di cellule più piccole, spermatoblasti, di forma poligonale, limitate all'esterno da un nucleo ovale allungato (nucleo del follicolo), si formano cioè le così dette spermatocisti di La Valette. Si incontrano in queste ampolle in via di formazione spermatogonie ad un solo e grande nucleo, a 2, 3, 5 e 6 nuclei, il cui protoplasma, ora granuloso, non offre ancora traccie di scissione (Fig. 8, *a*, *b*, *c*, *d*, *e*). Mentre questa proliferazione delle spermatogonie continua, e dà luogo a gruppi di cellule più piccole, gli spermatoblasti, questi ben presto dànno luogo a nemaspermi e si distruggono. In tal modo formasi nell'ampolla una primitiva cavità occupata dai nemaspermi, la quale cavità va di pari passo colla produzione di nemaspermi, e distruzione di spermatoblasti aumentando, nello stesso tempo che l'ampolla per la proliferazione cellulare, e l'accumularsi di nemaspermi, si ingrandisce. Quando la massima parte delle spermatogonie, per scissione, hanno dato luogo ad altrettanti accumuli di cellule piccole, i quali stanno applicati alle pareti, allora l'ampolla è molto aumentata di volume, ed ha acquistato completamente i caratteri istologici normali. Tutti gli stadii di passaggio dalla primitiva comparsa di una, o due spermatogonie tra le cellule epiteliali del cul di sacco delle diramazioni dei dotti escretori, i quali, originando dai preesistenti, si sono spinti nel connettivo oltre i bordi del vecchio parenchima, fino alla produzione di piccole ampolle già ben conformate, si possono osservare seguendo la completa serie

di sezioni anche a stadii molto avanzati (30 a 50 giorni), perchè qua e là continuamente si ripete il processo esternamente ad un primo strato di parenchima neoformato, e le imagini più belle e dimostrative si hanno quando, come avviene abbastanza di frequente, i dotti vengono tagliati in direzione longitudinale assieme alla rispettiva ampolla in via di sviluppo, poichè in tal caso in poche sezioni è compreso il dotto per tutta la sua estensione. In questi stadii avanzati occorre di frequente di trovare lunghi dotti forniti di molte diramazioni laterali terminanti in ampolle, di cui quelle più vicine ai bordi della soluzione di continuo sono più grandi ed a stadio avanzato di sviluppo, mentre quelle più lontane dai bordi (originanti cioè dalle ultime diramazioni del dotto) sono assai piccole ed in stadii di sviluppo più recente. Un bell'esempio si ha nel dotto *d'* della fig. 2, il quale deriva dal parenchima preesistente e nella serie di sezioni trovasi unito al dotto *d* (che in questa sezione sembra terminare, come *d'*, a fondo cieco) e manda 4 diramazioni che terminano rispettivamente nelle ampolle *a'* e *a''*, già bene sviluppate, e nelle ampolle *e*, *e'*, piccole e quasi esclusivamente formate da spermatogonie. Anche la fig. 3ª rappresenta un tratto di dotto escretore, che, dopo aver formato ampolle appartenenti ad un primo strato di parenchima neoformato, si spinge oltre questo, e, decorrendo in direzione orizzontale (parallela allo strato di parenchima neoformato) entro il tessuto connettivo embrionale, dà luogo a due ampolle (*b* e *c*) e termina con estremità libera a fondo cieco non dilatato. Le numerose cellule in mitosi di questa porzione di dotto lasciano credere, che esso si sarebbe allungato ancor più ed avrebbe mandato nuove diramazioni laterali, che dovevano formare nuove ampolle. In questi casi si hanno in una sola soluzione di continuo varii stadii del processo di riproduzione. Occorre poi di frequente di osservare delle ampolle appartenenti ad un primo strato di parenchima neoformato, le quali inviano entro il connettivo embrionale dei dotti corti, o lunghi e ramificati, i quali terminano a fondo cieco non dilatato; sembrerebbe per ciò che il dotto originasse dall'ampolla, ma esaminando la

serie di sezioni antecedenti e seguenti a questa, si convince tosto che questo dotto si continua con un dotto escretore preesistente. Colla fig. 4 io ho fornito un esempio di ciò; infatti il dotto *b* che, giudicando da questa sola sezione, sembrerebbe originare dall'ampolla *t*, offre una diramazione superiore *c*, che veramente termina a fondo cieco alquanto dilatato e con una cellula in mitosi, ma colla diramazione inferiore si continua a lungo verticalmente in alto, per ripiegarsi poi verso il parenchima preesistente e diventare un dotto interampollare di questo. Questi e molti altri esempi, che potrei citare, *dimostrano chiaramente la necessità delle sezioni asseriate nello studio del processo di riproduzione*, e, conseguentemente, a quale pericolo di erronee interpretazioni si espone chi pensa di risparmiarsi questo metodico, lungo, e faticoso lavoro.

Un altro fatto io ho potuto constatare, ma intorno all'interpretazione di questo anche ora, dopo una nuova serie di esperienze, non posso dir nulla di sicuro. Nella prima serie di esperienze mi è occorso (come accennai nella comunicazione preventiva) di osservare *non di frequente* (4 o 5 volte) ai bordi della soluzione di continuo in istadii da 18 a 32 giorni delle ampolle del parenchima preesistente, che offrono alla loro parte rivolta alla soluzione o dei prolungamenti cellulari in diretta continuazione con un gruppo di cellule della parete dell'ampolla, alcuno dei quali, come nella fig. 5, *a* che ne rappresenta la sezione longitudinale, mostra nella serie di sezioni una forma di lamella triangolare, costituita da due strati di cellule poligonali, analoghe agli spermatoblasti; ovvero presentano dei diverticoli di forma assai svariata (Fig. 6, *b*), ed alcuno di questi poi nella serie di sezioni si trova in rapporto con diramazioni dei dotti escretori neoformati, altri invece per un sottile e breve peduncolo canalizzato in semplice rapporto coll'ampolla che lo ha prodotto. Con tutta probabilità i prolungamenti cellulari non canalizzati derivano da una esuberante proliferazione delle cellule di un'ampolla dei bordi, che nell'asportazione fu lesa leggermente nella continuità della sua parete, proliferazione che per la mancanza della na-

turale barriera oltrepassa i limiti normali. Per la formazione dei diverticoli sono probabili due cose, o un'analoga proliferazione cellulare in corrispondenza della soluzione di continuo della parete dell'ampolla con successiva formazione di una cavità, ovvero che essi sieno prodotti da uno strozzamento parziale di un'ampolla, operato dal tessuto connettivo. Comunque sia, è certo che io non ho potuto raccogliere fatti per determinare quale parte prendano queste proliferazioni cellulari delle ampolle nel processo di riproduzione, ma io non dubito che, se hanno alcuna parte nel processo, questa deve essere minima e sempre interamente secondaria, poichè tali prolungamenti cellulari, e diverticoli, si trovano in scarso numero.

A stadii di 32 a 40 giorni vi ha uno strato di parenchima nuovo già bene conformato, ed all'esterno di questo un secondo in via più o meno avanzata di formazione. Però la neoformazione del parenchima non si fa mai a strati regolari, ma si osserva qua e là nello spessore della soluzione di continuo dei tratti di parenchima nuovo spingersi, relativamente al circostante, molto avanti nella soluzione, per il che i limiti di questa sono irregolari. A 55, 66 giorni, la soluzione di continuo può dirsi completamente riempita di nuovo parenchima costituito da dotti e da ampolle, di cui quelle situate più profondamente sono più grandi e con struttura analoga alle ampolle preesistenti, mentre negli strati più superficiali si trovano in prevalenza ampolle piccole in stadii recenti di formazione, ed alcune piccolissime formate quasi da sole spermatogonie (Fig. 7). Il tessuto connettivo frapposto a queste ampolle di neoformazione è in maggior quantità in confronto di quello che trovasi tra le ampolle del vecchio parenchima, e conserva anche a questo stadio avanzato della riproduzione i caratteri di un connettivo giovanissimo, ricco di cellule fisse ramificate e fusiformi, a grande nucleo vescicolare di forma ovale. In corrispondenza della soluzione di continuità si ha solo un leggier avvallamento, che deve scomparire più tardi coll'aumentare di volume delle ampolle più giovani.

Il fatto del trovarsi a stadii avanzatissimi, quando la neo-

formazione compensatrice del parenchima è quasi completa, ancora del tessuto connettivo giovanissimo parmi che abbia una grande importanza, perchè, riunito all'altro di una forte attività proliferante delle cellule del parenchima degli organi, può spiegarci come nella rana, e nei vertebrati inferiori il potere di riproduzione, e quindi riparatore, sia molto più esteso che nei mammiferi, nei quali il connettivo di neoformazione da giovane ben presto si rende ricco di sostanza intercellulare fibrillare e diventa stipatissimo, opponendo per ciò una validissima barriera all'invasione degli epitelii, se anche questi fossero ancora dotati di molta attività formativa. Nella rana, e vertebrati inferiori, abbiamo pel tessuto connettivo condizioni perfettamente eguali a quelle, che si hanno nello sviluppo embrionale, cioè la persistenza durante tutto il periodo di sviluppo, o di neoformazione del parenchima, di un tessuto connettivo giovanissimo, molle, e facilmente compenetrabile dagli epitelii, che crescono contro ed entro ad esso.

Riassumendo, il processo di riproduzione parziale del testicolo della rana essenzialmente risulta dalla proliferazione dell'epitelio dei dotti escretori dei bordi della soluzione, mercè la quale essi si prolungano e ramificano entro il tessuto connettivo giovanissimo, che fin dapprincipio si è neoformato e riempie la soluzione di continuità, e dalla produzione di spermatogonie in seno all'epitelio delle estremità a fondo cieco e dilatate di questi dotti, dalle quali per successiva proliferazione delle spermatogonie derivano le giovani e piccole ampolle, che in seguito aumentano di volume ed acquistano una struttura e funzione eguale alle ampolle normali.

Da quanto ho riferito si può dedurre:

1° Che in seguito ad asportazioni parziali cuneiformi dal testicolo della rana avviene sempre una neoformazione che compensa la perdita di sostanza.

2° Che questa neoformazione consta di tessuto connettivo giovanissimo, vascolare, e di parenchima ghiandolare che origina dal preesistente dei bordi della soluzione.

3° Che il parenchima nuovo si forma mediante la prolife-

razione dell'epitelio dei dotti escretori preesistenti, i quali si prolungano e ramificano entro il tessuto connettivo embrionale, che fin dapprincipio riempie la soluzione di continuità, e mediante la produzione di cellule analoghe alle germinali primitive, le così dette spermatogonie, in seno all'epitelio delle estremità dilatate e a fondo cieco di questi dotti, le quali estremità per proliferazione cellulare si trasformano poco a poco in piccole e giovani ampolle (parte secernente), che in seguito si ingrandiscono e si perfezionano nella loro struttura.

4° Che è dubbio se altre proliferazioni cellulari dell'epitelio delle ampolle preesistenti contribuiscano davvero alla riproduzione del parenchima.

5° Che infine le cellule plasmatiche dello stroma non prendono alcuna parte alla produzione del nuovo parenchima ghiandolare.

Dall'Istituto Patologico di Modena, luglio 1887.

Spiegazione delle Figure.

FIG. 1. — Uno dei molti tubi ghiandolari, che, derivando dai preesistenti, interampolari dei bordi e fondo della soluzione di continuo, si prolunga nel tessuto connettivo di neoformazione, che dal 12° al 18° giorno l'ha completamente riempita. Termina questo dotto a fondo cieco dilatato che contiene varie spermatogonie (*s*) e cellule epiteliali in mitosi (*a*, *b*). Offre in *c* una diramazione laterale tagliata obliquamente (Camera lucida. — Ingrand. 130 diam.).

FIG. 2. — Sezione verticale in corrispondenza di uno dei bordi della soluzione cuneiforme praticata nel testicolo di rana 38 giorni dopo la asportazione.

a, *a*, *a*, *a*, ampolle piccole neoformate. — *b* lungo dotto ghiandolare ramificato, che in *d* sembra terminare a fondo cieco, ma che nella serie di sezione trovasi unito al dotto *d'* originante dal parenchima preesistente; questo dotto con diramazioni laterali trovasi in rapporto colle ampolle *a'* e *a''* che sono in uno stadio di formazione alquanto avanzato, e colle ampolle più piccole *e*, *e'* in istadio recente.

g, *g*, dotti ghiandolari tagliati trasversalmente ed obbliquamente (Cam. luc. — Circa 90 diam.).

NB. — I contorni di tutte le figure furono copiati a grandezza naturale ed i particolari con un ingrandimento alquanto superiore per farli meglio rilevare.

Fig. 3. — Tubo ghiandolare, che colla sua estremità *a* (qui tagliata trasversalmente) si continua, seguendo la serie di sezioni, in basso, attraverso lo strato di parenchima neoformato, fin dentro il parenchima preesistente, ed in alto, decorrendo orizzontalmente entro il tessuto connettivo embrionale al limite esterno della neoformazione, dà luogo a due ampolle (*b* e *c*), e termina con estremità a fondo cieco.

d, *d*, *d*, *d*, cellule epiteliali del dotto e spermatogonia dell'ampolla *b* in mitosi (Cam. luc. — 130 diam.).

Fig. 4. — Sezione verticale di testicolo di rana in corrispondenza della soluzione di continuo cuneiforme praticata 35 giorni prima.

a, *a*...*a'* *a''* piccole ampolle neoformate, di cui alcune di recente formazione constano quasi esclusivamente di spermatogonie, in molte vi sono cellule in mitosi.

b, dotto ghiandolare che sembra originare dall'ampolla *i*, e manda due diramazioni, di cui la superiore *c* termina a fondo cieco alquanto dilatato e con una cellula in mitosi, mentre la diramazione inferiore nella serie di sezioni si continua a lungo verticalmente in alto per ripiegarsi poi verso il parenchima preesistente e diventare un dotto interampollare.

d, dotto ghiandolare posto nel tessuto connettivo embrionale del limite superiore della neoformazione, il quale a destra termina con 3 dilatazioni a fondo cieco (*e*), di cui una, oltre a cellule epiteliali eguali a quelle del dotto, contiene una spermatogonia, mentre a sinistra offre una diramazione laterale *f* dilatata ad ampolla e contenente molte spermatogonie, di cui una in mitosi, e termina con due brevi diramazioni tagliate obbliquamente, di cui la superiore, nella serie di sezioni, va a congiungersi coll'ampolla *a'*, e l'inferiore col dotto *d'* il quale origina da un dotto preesistente interampollare.

g, dotto ghiandolare che deriva da un dotto preesistente, ha formato l'ampolla *a''*, e, nella serie di sezioni, colla sua porzione sinistra va a congiungersi coll'ampolla *a* posta a breve distanza dalla sua estremità, che qui sembra terminare libera (Cam. luc. — 95 diam.).

Fig. 5. — Ampolla dei bordi della soluzione di continuo che offre un prolungamento *a*, composto di cellule analoghe a quelle dell'ampolla, alcune delle quali (*b*, *c*) in cariocinesi (Cam. luc. — 130 diam.).

Fig. 6. — Sezione verticale di porzione di un bordo della soluzione di continuo 35 giorni dopo l'asportazione.

a, prolungamento cellulare analogo a quello della precedente figura.

b, diverticolo dell'ampolla immediatamente sottoposta.

c, *c*, ampolle piccole neoformate (Cam. luc. — 130 diam.).

FIG. 7. — Sezione verticale di testicolo di rana in corrispondenza della asportazione a cuneo 58 giorni dopo.

a, *a*...*a*, ampolle del parenchima preesistente, al disopra delle quali sta il parenchima neoformato rappresentato da ampolle in varii stadi di formazione (di cui alcune piccolissime fatte di sole spermatogonie) da dotti ghiandolari e da tessuto connettivo giovane.

b, leggier infossamento della superficie libera in corrispondenza della soluzione di continuità.

c, capsula connettiva del testicolo (Cam. luc. — 60 diam.).

FIG. 8. — Spermatogonie delle ampolle di neoformazione.

a, con un solo e grande nucleo senza nucleolo, e con un nucleo ovale allungato applicato alla periferia.

b, *c*, *d*, *e*, spermatogonie a 2, 3, 5 e 6 nuclei.

f, *g*, spermatogonie con nucleo di forma strana.

(Qui si omisero le spermatogonie in cariocinesi, perchè già indicate nelle altre figure. — 360 diam.).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 19.

Istituto Anatomo-Patologico di Torino.

SULLA EZIOLOGIA DELLA MENINGITE CEREBRO-SPINALE EPIDEMICA

RICERCHE

DEI

Prof. **Pio FOÀ** e Dott. **Guido BORDONI-UFFREDUZZI**

(Tav. X).

Introduzione.

Nel mese di marzo del passato anno 1886, mentre regnava in Torino una leggera epidemia di meningite cerebro-spinale, ebbimo occasione di sezionare il cadavere di taluni individui morti di tal malattia. In alcuni dei casi da noi osservati la malattia era decorsa senz'altra localizzazione; in altri invece alla meningite si accompagnava, come è il caso più frequente, la pneumonite lobare.

In tutti questi casi abbiamo esaminato e studiato gli essudati dal punto di vista batteriologico, e vi abbiamo costantemente riscontrato la presenza di un'unica forma di microrganismo.

Questo era sempre lo stesso, tanto nell'essudato delle meningi come in quello contenuto entro gli alveoli del polmone epatizzato; attalchè, dopo averne studiato colla maggiore esattezza, che ci fu possibile, le proprietà biologiche, lo ab-

biamo chiamato *meningococco*, volendo con questo vocabolo significare che esso è effettivamente la causa di quella grave malattia epidemica, che può esclusivamente localizzarsi alle meningi del cervello e del midollo spinale.

Col proseguimento dei nostri studi abbiamo sempre più potuto confermare l'identità del meningococco con quel microrganismo che è causa di una delle varietà della cosidetta « setticemia salivare » dei conigli, nonchè con quello che si ritrae dai polmoni nel massimo numero di casi di pneumonite crupale, e che è da ritenersi per ciò, come causa più frequente della pneumonite stessa.

Ci si potrebbe quindi fare il rimprovero di aver tentato di introdurre una parola di più nel linguaggio scientifico, che ne ha già di troppe, senza che ve ne sia un bisogno assoluto. Ma la nostra denominazione voleva riferirsi a quei casi in cui il quadro morboso è solamente rappresentato dall'infiammazione delle meningi, mentre non è ancora abbastanza penetrato nell'opinione generale, che la causa della pneumonite sia identica con quella della meningite cerebro-spinale epidemica.

Potremmo aggiungere che, mentre anche oggidì si ammette che la pneumonite crupale possa essere causata da differenti specie di microrganismi, invece fin ad ora si può affermare che la meningite cerebro-spinale epidemica è sempre determinata dallo stesso microparassita; il quale perciò, essendo caratteristico di quest'affezione, meriterebbe maggiormente l'appellativo di *meningococco*, anzichè quello di *pneumococco*.

Osserviamo, frattanto che il nostro microrganismo è quello stesso che Klebs aveva trovato nell'essudato crupale dei polmoni, e battezzato col nome di *monadina*, e che ora egli ripresenta al pubblico col nome di *gleococco*, ossia di cocco munito di capsula.

Esso è parimenti identico col batterio della setticemia salivare di Pasteur, Sternberg e Klein, ed infine col *Diplococcus Pneumoniae* di Fränkel. Onde a noi parrebbe, che potrebbe tornare utile lo abbandonare ogni denominazione

desunta da una qualsiasi delle proprietà biologiche del microrganismo, e cercare invece un termine unico, desunto dai principali caratteri morfologici, al quale poi potrebbe essere aggiunto quel predicato, che più convenisse per l'importanza dei singoli casi in cui si trova.

Così noi crediamo che potrebbe il microrganismo in discorso ricevere la denominazione generica di *Diplococcus lanceolatus, capsulatus*, giacchè effettivamente la sua caratteristica principale è quella di essere un diplococco, a forma di lancetta, e munito di capsula. A tale appellativo potrebbe poi aggiungersi, secondo i casi, *Pneumonitis, sive Meningitis cerebro-spinalis*, e così via dicendo.

Taluni come Flügge (1) e Fränkel (2) ritengono erronea la denominazione di *cocco*, perchè la forma sua di lancetta implica appunto che il diametro longitudinale superi il trasverso; epperò vorrebbero definirlo un *bacillo*. Ma, fatta astrazione pure da ciò, che essendo minima la differenza dei due diametri dovrebbe allora chiamarsi piuttosto un *bacterio*, è da osservare che, fino a tanto che sarà ammessa l'esistenza di cocchi ovali, potrà figurare fra i cocchi anche il nostro, che da un ovale non si differenzia che per avere uno dei poli acuminato.

Per quanto riguarda l'originalità delle nostre osservazioni, ecco in breve quale è la storia degli studi fatti sull'eziologia della meningite cerebro-spinale epidemica prima di noi.

È stato Eberth (3) il primo che in un caso di polmonite, complicato con meningite, descrisse la stessa forma di cocco ellittico nell'essudato pleurico e polmonare ed in quello della pia meninge.

In seguito Leyden (4) descrisse egualmente una forma di cocco nell'essudato meningeo di un caso di polmonite con

(1) Flügge, « Die Mikroorganismen, » etc. 2a Aufl., 1886.
(2) Fränkel, « Grundriss der Bacterienkunde ». Berlin, 1887.
(3) *Deutsches Archiv f. Klin. Med.*, Bd. 28°.
(4) *Centralblatt für Klinische Medicin*, 1883, N. 10.

meningite; ma a dire dello stesso Fränkel (1) non sembra che i suoi caratteri corrispondessero a quelli del vero meningococco.

Senger (2) ha pure descritto nell'essudato meningeo di cinque casi di polmonite, complicati con meningite, un micrococco simile a quello dell'essudato polmonare; ma i risultati delle sue culture sono poco attendibili, giacchè la forma da lui coltivata e trovata patogena, cresceva alla temperatura di 20° c., sulla gelatina rigogliosamente, cosa che non si verifica per il meningococco.

La prima comunicazione riguardante i nostri studi fu da noi fatta all'Accademia di Medicina di Torino il 19 marzo 1886; ed in questi descrivemmo le proprietà biologiche di una forma di cocco ovale, ottenuta come cultura netta da *quattro* casi di meningite cerebro-spinale, due dei quali non erano accompagnati da veruna localizzazione ai polmoni. Erano questi adunque i primi casi nei quali, esistendo la meningite cerebro-spinale quale malattia a sè, veniva dall'essudato meningeo coltivata una forma speciale di microrganismi.

Il 24 marzo dello stesso anno Fränkel leggeva una nota alla Società Medica di Berlino, pubblicata poi il 1° aprile successivo nella *Deut. med. Wochenschr.* (3), nella quale diceva di avere in un caso di polmonite con meningite coltivata la stessa forma di cocco ovale da lui isolato dall'essudato polmonare. Egli dà pertanto a questo suo reperto lo stesso valore di una localizzazione qualsiasi dell'agente specifico della polmonite, propagatosi alle meningi per via metastatica; ed è ben lungi dall'attribuire allo stesso agente la causa di quella speciale malattia che decorre talora sotto forma di meningite epidemica; come del resto egli stesso chiaramente si esprime in fine della comunicazione sopra citata.

Noi crediamo perciò di poter dimostrare non essere piena-

(1) *Deusche med. Wochenschrift*, 1° aprile 1886.

(2) *Archiv f. exper. Pathol.*, Bd. XX, 1886.

(3) « Ueber einen Bacterienbefund bei Meningitis cerebrospinalis, nebst Bemerkungen über die Pneumoniemikrokokken ».

mente esatta la dichiarazione fatta dallo stesso Fränkel in una pubblicazione posteriore sullo stesso argomento (1), e ripetuta in seguito dagli autori tedeschi, che noi abbiamo *confermato* le sue osservazioni in proposito. Noi possiamo invece dichiarare che, a riguardo dell'eziologia della *Meningitis cerebro-spinalis epidemica*, abbiamo trovato, indipendentemente da lui, e comunicati anche qualche giorno prima, i medesimi fatti che egli ha poscia pubblicato nel giornale predetto.

Siccome poi è oggidì confermato, per gli studi di vari autori, l'identità del microbio della setticemia salivare di Pasteur e quello di Sternberg, di Klein e di Fränkel; siccome è altresì dimostrato che quel microbio è lo stesso che si ritrae dagli essudati della pneumonite crupale, e siccome infine pei nostri studi e per quelli di Fränkel viene altresì dimostrata l'identità del microbo della saliva e della pneumonite crupale con quello della meningite cerebro-spinale epidemica, così il lettore non vorrà meravigliarsi, se nella narrazione dei risultati dei nostri studi troverà, fra gli altri, alcuni fatti, alcune conclusioni identiche a quelle a cui sono arrivati altri, movendo da un diverso punto di partenza: essendo uno dei nostri scopi quello di pubblicare tutte le prove che fossero valevoli a dimostrare l'unità eziologica della pneumonite crupale e della meningite cerebro-spinale epidemica.

Noi potremmo accennare altresì, in seguito ad un caso da noi studiato, che lo stesso microbio può essere la causa delle *sierositi essudative*, fibrinose, sia isolate, sia generali (sierositi multiple). Talchè non sembra inverosimile fin d'ora che debbansi nuovamente raccogliere sotto la stessa categoria, rispetto al microrganismo che le produce, tutte quelle affezioni che un tempo costituivano per gli autori il tipo delle malattie reumatiche per eccellenza, non escluso, forse, il cosidetto reumatismo articolare acuto.

---

(1) *Deutsches Archiv f. Klinische Medicin,* 11 Bd., 65 nebst, S. 440.

Proprietà biologiche.

A questo riguardo le nostre osservazioni corrispondono in gran parte alla descrizione datane da Fränkel pel suo pneumococco.

Il mezzo più adatto per lo sviluppo del nostro diplococco è l'agar preparata con un certo grado di alcalinità. Sulla superficie di questa, distesa sopra lastre di vetro, le colonie formate dal nostro diplococco, osservate al microscopio a piccolo ingrandimento, appaiono di figura rotondeggiante, per lo più un po' allungata, a margini lisci, trasparenti e come composti da un ammasso di fini granuli splendenti. Nell'agar contenuto nei tubi cresce sotto forma di strie irregolari, grigiastre, lungo tutto il canale di innesto e poco sulla superficie.

La temperatura più adatta per lo sviluppo oscilla fra 28-37° C.

Sul siero di sangue solidificato cresce egualmente, senza avere però nulla di caratteristico.

Nella gelatina invece, anche se mantenuta a 24° C. non cresce per nulla, se il materiale d'innesto è preso direttamente dal sangue dell'animale infetto: invece se da una cultura di sangue nell'agar si fa un trapianto in gelatina, si vede allora che il diplococco si riproduce, ma assai stentatamente, formando appena una lieve nubecola che segna il decorso del canale d'innesto.

Qualche cosa di analogo si verifica del resto anche per la cultura nell'agar. — Infatti la prima cultura nell'agar del sangue, contenente il diplococco, non è mai rigogliosa; mentre invece è rigoglioso lo sviluppo del trapianto che si fa da quella prima cultura in un altro tubo di agar.

Sulla patata cresce pure stentatamente, sotto forma di un piccolo straterello grigiastro.

Nel brodo alcalino si sviluppa, ma non abbondantemente. Si sviluppa pure nel latte e lo fa coagulare. — Abbiamo pure

notato che, trapiantando il diplococco dal latte nell'agar, lo sviluppo in questa si fa assai rigoglioso, come quando si mescola nell'agar stessa una goccia di latte.

Una delle proprietà vitali più caratterische del nostro diplococco è l'*attenuazione* che subisce il suo potere patogenico, quando venga coltivato, come saprofita, negli ordinari mezzi di nutrizione.

Avendo noi osservato, come già Fränkel, che dopo qualche giorno le culture perdevano affatto la loro virulenza, nell'intento di aver sempre alla mano un materiale attivo, anche in mancanza di quello anatomico, abbiamo fatto costantemente, ogni giorno, un trapianto della cultura in nuovi tubi di agar, e siamo giunti così ad avere la 150ª generazione del diplococco. — Le culture si sono sempre mantenute nelle stesse condizioni di mezzo nutritivo (grado di alcalinità sempre lo stesso) e di temperatura (32°-35° C.); ma con tutto questo le proprietà biologiche del microrganismo si sono andate lentamente modificando nella maniera che adesso diremo.

Andò a grado a grado diminuendo il suo potere patogenico per i conigli; cosicchè dopo 30 generazioni erano necessarie grandi quantità di materiale di cultura, iniettata nell'addome, per infettare l'animale, il quale sopravviveva per 4-5 giorni.

Più tardi, adoperando la 60ª generazione, nell'istessa quantità abbondante, i conigli sopravviveano, ed all'esame diretto della cavità addominale, dopo qualche giorno, non si rinveniva traccia alcuna di infiammazione.

Questa attenuazione del potere patogenico che subisce il microrganismo, fatto sviluppare come saprofita, anche quando gli si rinnovi ogni giorno il materiale di nutrizione, si verifica egualmente, ma in un tempo assai più breve, mantenendo la cultura a 32-35° C., per un certo numero di giorni. In tal guisa dopo 4-5 giorni ha perduto qualsiasi attività, ma non ha ancora perduto la proprietà di riprodursi nei mezzi di nutrizione. Soltanto dopo 8-10 giorni di vita perde pure la facoltà di riprodursi.

A questo riguardo è notevole una differenza che abbiamo

avuto occasione di osservare una volta fra il meningococco preso dall'essudato meningeo del cadavere e quello ottenuto coll'inoculazione nei conigli dello sputo rosso di un individuo pneumonico. Le culture in agar di quest'ultimo, tenute nelle stesse condizioni sopradette, erano ancora virulente dopo 8-10 giorni di vita.

Da ciò si può affermare che esistano gradi assai diversi di virulenza di questo microrganismo, dipendenti da una quantità di influenze, delle quali alcune ci sono note (temperatura, ossigeno, ecc.), ed altre invece ci sfuggono, probabilmente dovute all'azione dei tessuti animali, ed alle condizioni post-mortali dell'individuo da cui si coltiva il micrococco. Ed a seconda del grado suo di virulenza si ottengono culture, le cui proprietà biologiche variano nel senso, che si mantengono più o meno attive e capaci di riprodursi.

Questo fatto dall'attenuazione graduata, spontanea, cui va incontro il microrganismo, anche quando sia mantenuto nelle condizioni più favorevoli di temperatura e di nutrizione, ci dà la chiave per ispiegare il decorso ciclico che segue la malattia nell'individuo che colpisce, e che descrive egualmente lo svolgersi dell'epidemia nel suo complesso.

Abbiamo detto adunque che il nostro diplococco, coltivato a 30-32° C., per parecchie generazioni quotidiane, consecutive, è addivenuto *attenuato*. In questo nuovo stato acquista pure novelle proprietà.

Così, mentre prima non si riproduceva nella gelatina che assai stentatamente, ora invece cresce in questo mezzo rigogliosamente, anche alla temperatura dell'ambiente (16-18° C.), sotto forma di piccole colonie biancastre, rotondeggianti, che cominciano ad esser visibili ad occhio nudo, soltanto in 2ª o 3ª giornata, e crescono poi abbondantemente lungo tutto il canale d'innesto, senza espandersi in superficie. L'esame di queste culture dimostra che il microrganismo ha preso una forma decisa di *streptococco*, come del resto si verifica pure in certe condizioni nei tessuti animali.

Questo si osserva, ad es., nella sinovia di articolazioni in-

fiammate (artriti concomitanti), in taluni casi di meningiti cerebro-spinali con essudato denso, puriforme, e nel polmone allorquando l'essudato assume l'aspetto grigio simile a pus.

In tutti questi casi tutti gli altri caratteri biologici del microrganismo ce lo hanno fatto differenziare in modo assoluto dall'ordinario streptococco piogeno.

Ma non solo il diplococco attenuato acquista la proprietà di svilupparsi nella gelatina, ma conserva ancora più a lungo la facoltà di riprodursi. Così una cultura in agar della 138ª generazione, dopo 35 giorni di vita a 30-32° C., si dimostrò ancora capace di riprodursi in agar ed in gelatina alla temperatura ambiente di 23-25°. Però, questo microbo aveva perduta ogni facoltà patogena, sia generale, sia locale, come si vedrà dal risultato di un esperimento che riferiremo più avanti. In conclusione, i successivi trapianti ebbero la virtù di cambiare il nostro diplococco, facoltativamente parassita, in un diplococco strettamente saprofitico.

Circa l'azione dei mezzi esterni sulla vita del microbio, non abbiamo nulla da aggiungere a quanto è stato da altri già osservato e descritto, a riguardo dell'azione della temperatura e del grado di reazione alcalina del mezzo nutritivo.

Ci siamo bensì occupati di ricercare se esista uno *stato durevole* del meningococco, dacchè è noto che talvolta insorgono epidemie di una casa, di un quartiere, oppure di una città, le quali lasciano supporre che il germe infettivo si conservi nel suolo e passi quindi nel pulviscolo atmosferico. Si sa d'altronde che tali epidemie possono insorgere in qualunque epoca dell'anno, indipendentemente perciò dalla temperatura dell'ambiente.

A tale scopo abbiamo anzitutto voluto vedere che cosa avvenisse di culture, tenute per parecchi giorni a temperature basse, vicine allo zero. Si è visto che tubi di agar, seminati col meningococco, tenuti a 2-3° C., non mostravano sviluppo alcuno, finchè erano tenuti a quella temperatura; ma portati persino dopo due mesi alla temperatura di 32-35° C., mostravano lo stesso sviluppo rigoglioso, come se la seminagione

si fosse fatta lo stesso giorno. Le temperature basse ordinarie, adunque, non ispengono la vita del microbio, neppure se agiscono lungo tempo.

Abbiamo poi studiato egualmente l'azione del *disseccamento*. Il sangue di un coniglio infetto, appena morto, veniva disteso in istrato sottile sopra un vetro da orologio sterilizzato, e questo lo si copriva con un altro vetro egualmente sterilizzato. Un po' di sangue, che chiudeva i margini combaciantisi dei due vetri, costituiva, disseccandosi, un mastice sufficiente ad impedire lo ingresso di germi stranieri. In egual modo si preparavano culture recenti, attivissime, di meningococco nell'agar.

Di 15 in 15 giorni si saggiava la virulenza del materiale disseccato, mediante lo innesto nei conigli. Si è trovato in tal guisa che il sangue o la cultura, anche dopo 45 giorni di essiccamento, contenevano i microbi, capaci ancora di sviluppo e virulenti pei conigli come il primo giorno.

Il meningococco adunque è capace di resistere al disseccamento, senza attenuarsi; ed in ciò sta verosimilmente la spiegazione dello insorgere di alcune epidemie propagantisi con ogni probabilità coll'aria atmosferica.

Abbiamo infine voluto vedere se coltivando il diplococco attenuato, della 150ª generazione, in un mezzo più alcalino, dove è noto che trova più favorevoli le condizioni del suo sviluppo, il microrganismo riacquistasse per caso la sua primitiva virulenza. Questo però non succede; giacchè, anche dopo 16 riproduzioni nel mezzo alcalino, il diplococco iniettato in grande quantità nell'addome del coniglio si mostrò sprovvisto di qualsiasi azione patogena.

Come appendice alle proprietà biologiche, parleremo qui

Dell'innesto preventivo.

L'iniezione nel coniglio di culture invecchiate di qualche giorno, e quindi leggermente attenuate, o rimane affatto inattiva, oppure produce un malessere temporaneo, del quale l'a-

nimale si rimette prontamente. Avendo più volte osservato questo fatto, anche nel succedersi di parecchi innesti di culture leggermente attenuate, abbiamo voluto ricercare se i conigli, dopo aver superato i primi innesti, fossero addivenuti *refrattari* all'azione del virus più forte.

Le nostre ricerche ebbero esito soddisfacente, poichè iniettando sotto cute ai conigli piccole quantità di culture progressivamente più attive, e rinnovando l'innesto ogni 3-4 giorni, si giungeva a potere inoculare nell'animale sia una cultura di diplococco attivissima, come il sangue di un coniglio morto per infezione meningococcica acuta, senza produrre la morte dell'animale. Invece i conigli di controllo, che non aveano subìto alcuno innesto preventivo, inoculati con quei materiali attivi, morivano tutti acutamente.

Le inoculazioni preventive si faceano sempre sotto cute, ma l'immunità che ne risultava era veramente generale; giacchè si poteva poi introdurre il virus attivo sia sotto cute, come nel cavo addominale, o direttamente nel sangue, senza che l'animale ne morisse.

Notiamo bensì che nei numerosi tentativi da noi fatti a tale oggetto, si è avuta una grande quantità di insuccessi; nè ciò deve far meraviglia a chiunque abbia pratica di siffatte ricerche, nelle quali è noto che può bastare l'ommissione o la variante di un minimo particolare, per cambiare il risultato dell'intiera esperienza. Tutto questo non ha impedito però che si ottenessero ben *sette* conigli refrattari, i quali sono sufficienti a dimostrare il valore scientifico dell'esperimento.

Nello scopo di trovare, se fosse possibile, un'applicazione pratica di un tal fatto nell'uomo, abbiamo provato se si poteva ottenere la immunità, o almeno un'attenuazione sensibile nello svolgersi della malattia, praticando l'innesto allorquando questa fosse già iniziata, ma si trovasse tuttora nei suoi primordi. Questo periodo nei nostri conigli si poteva precisare diggià abbastanza, poichè sapevamo che 1 o 2 goccioline di sangue infetto, virulento, iniettate sotto cute, lasciavano

l'animale vivace per circa due giorni, dopo dei quali l'animale cominciava a dar segni di star male, finchè moriva in 4ª-5ª giornata.

Sfortunatamente però i nostri tentativi non sortirono alcun effetto, forse per la durata troppo breve che esiste fra il momento dell'innesto e lo svolgersi della malattia.

In molti animali, così trattati, non ci fu dato osservare nè l'immunità, nè una modificazione qualsiasi del decorso del male.

Dobbiamo infine notare che, mentre ad ottenere la immunità è necessario l'uso di culture prese dall'animale appena morto, e lasciate invecchiare per qualche giorno sino al grado di attenuazione che si vuole, non servono, invece, per questo scopo quelle culture attenuate con trapianti quotidiani successivi per un dato numero di generazioni. Queste si direbbero formate da un individuo di tutt'altra specie, poichè, oltre ad essere diventato assolutamente innocuo, è anche incapace di esercitare sugli animali un'azione preservatrice.

Ricerche anatomiche e sperimentali.

Le nostre ricerche sull'uomo furono rivolte a determinare, non solamente la specie del microrganismo che poteva reputarsi la causa della malattia fondamentale, ma anche quali ne fossero le principali localizzazioni anatomiche. Così, nei casi di meningite cerebro-spinale epidemica, da noi osservati, abbiamo notato la relativamente scarsa quantità di essudato sottomeningeo; sicchè talora esso non era manifesto, alla base del cervello e nelle parti alte del midollo, se non per un leggiero intorbidamento del liquido cerebro spinale. Più evidente era di solito l'essudazione alla volta del cervello, e alla regione lombare del midollo spinale, dove si raccoglieva dopo morte la maggior copia di essudazione, di carattere sieroso-purulento. In questi casi il tumor splenico era moderato, e non si aveva alcun'altra localizzazione. Quando la meningite si complicava colla pneumonite, quella era specialmente manifesta alla volta del cervello, ove l'essudato appariva di color

verdognolo, abbondante specialmente lungo i vasi della pia meninge.

La pneumonite cruposa ordinaria non presentava, nei casi che abbiamo osservato, nessuna variante degna di nota, se si eccettuano le infiltrazioni sierose del mediastino, o del connettivo sottopleurico, e talvolta della mucosa delle vie respiratorie, segnatamente nella cavità della glottide, e nei legamenti laterali dell'epiglottide; quantunque nei casi da noi osservati non avesse mai preso le proporzioni dell'edema maligno.

Non abbiamo avuto occasione di osservare la complicazione della pleurite a così alto grado da produrre un empiema; però spesso la pleurite era molto intensa e talora le si associava la pericardite. Un caso assai notevole ebbimo occasione di osservare, in cui la parte presa dal polmone era nulla, mentre esisteva una sieriosite multipla (peritoneo, pleura, pericardio), ad essudato siero-fibrinoso, determinata dal nostro diplococco, come ebbe a dimostrarlo, oltre il reperto microscopico, anche quello delle colture, e la squisita patogenicità loro pel coniglio, mentre fu innocuo per le cavie. La nefrite complicò assai di sovente la pneumonite cruposa, nei nostri casi; ed era per lo più una nefrite acuta a piccoli focolai recenti, in cui entro un cumulo di globuli bianchi, raccolti nel tessuto periglomerulare e interlobulare, potevano agevolmente dimostrarsi i diplococchi.

Il prof. Klebs (1), riferisce un caso di formazione di masse ialine negli spazi perivascolari dei glomeruli renali, in seguito a pneumonite cruposa. Noi non ebbimo occasione di riscontrare questo fatto nell'uomo, ma ne ottenemmo, invece, la riproduzione sperimentale, assai di frequente, nei conigli che morivano di sepsis acuta; onde riteniamo che quelle lesioni significhino appunto una prima manifestazione delle localizzazioni renali, nei casi ad andamento rapido.

Fra le altre localizzazioni, furono notevoli alcuni casi di

---

(1) E. Klebs, « Die Allgemeine Pathologie, u. s. w. Erster Theil. » Jena, 1887 (s. Gleococcen).

poliartriti acute, in cui entro le cavità articolari si rinvenne una materia quasi purulenta, contenente gli ordinari diplococchi. Noi non abbiamo mai avuto occasione di studiare dei casi di enterite o di colite cruposa, quali successioni morbose della pneumonite nell'uomo, ma ne ottenemmo la riproduzione sperimentale.

Finalmente, vogliamo accennare al fatto interessante dell'aborto in 4° od in 6° mese, cagionato dalla pneumonite crupale in due donne gravide, in cui rinvenimmo i diplococchi, nonchè nei seni uterini, ma anche nella placenta fetale e nel fegato e nel sangue del feto, nonchè nel latte della puerpera. Da tutte queste fonti, isolatamente preparate colle solite cautele, ottenemmo le caratteristiche colture dei nostri diplococchi, colle loro ordinarie proprietà biologiche. Le donne vennero a morte e all'autopsia fu riscontrata la pneumonite, ancora allo stadio di epatizzazione rossa; l'aborto era seguìto in seconda o in terza giornata di malattia.

Noi non potremmo chiudere questo quadro riassuntivo dei nostri reperti nell'uomo, senza riaccennare al fatto per noi capitale; che ogni qualvolta rinvenimmo solo la meningite cerebro-spinale, nell'essudato rispettivo non si trovò che il diplococco lanceolato. Altrettanto ci accadde di osservare in tutti i casi di meningite da pneumonite; e poichè oggidì vari autori hanno sostenuto che la pneumonite crupale possa eventualmente essere prodotta anche da altri microrganismi, e segnatamente dal pneumobacillo di Friedländer, noi non vogliamo respingere questa opinione, ma dobbiamo affermare che nei casi da noi studiati con ispeciale attenzione dal novembre dello scorso anno sino al maggio dell'anno presente, non rinvenimmo nell'essudato pneumonico altro che il diplococco lanceolato. Certo, noi possiamo colla maggior sicurezza affermare: che ogni qualvolta la pneumonite cruposa fu complicata a meningite cerebro-spinale, essa fu sempre determinata da quello stesso diplococco che si trovava nell'essudazione sottomeningea.

Colla conoscenza di questi fatti, riguardanti la patologia

umana, noi ci siamo preparati ad una lunga serie di esperimenti negli animali, nell'idea di riprodurne, se era possibile, ogni particolarità, mediante le colture nostre virulente, tutte derivanti da un unico capostipite, vale a dire dal diplococco rinvenuto nell'essudato meningeo di un uomo morto di meningite cerebro-spinale. Possiamo dire in realtà di esservi riusciti.

Il rinnovarsi assai frequente dei numerosissimi esperimenti, e delle relative colture, ci permise di avere per molti mesi inalterate molte generazioni successive del virus originario; al che ha contribuito, inoltre, la conoscenza del fatto da noi trovato, che è possibile conservare allo stato secco il diplococco lanceolato, senza che perda della sua virulenza. I fatti sperimentali, che noi descriviamo, non sono che in parte nuovi; ma volemmo tuttavia descriverli tutti, per mostrare in tutta la sua interezza la capacità biologica del nostro diplococco, e perchè essi costituiscono uno dei casi, in cui mediante innesto di colture negli animali, si è riusciti alla riproduzione esatta di quasi tutte le particolarità del processo morboso, quale suole manifestarsi nell'uomo, e in cui lo sviluppo del microrganismo patogeno dà ragione completa dello svolgimento dei fenomeni morbosi.

Abbiamo introdotto il virus per diverse vie, cioè sottocute, nel cavo addominale, o direttamente nel sangue. La morte dell'animale seguiva in un tempo variabile da 1-5 giorni, a norma della quantità, del grado di virulenza o della via d'introduzione prescelta. Infatti, una quantità discreta di virus per la via intraperitoneale poteva in taluni casi avere un effetto meno pronto di una sola goccia di sangue, introdotta sottocute, ma stracarica di diplococchi attivissimi. Comunque, si otteneva sempre una setticoemia o acuta o acutissima, la quale presentava dei caratteri solo leggermente modificati dalla via tenuta per l'innesto.

Infatti, introducendo il virus sottocute o nel sangue, non si avevano localizzazioni morbose nè sul luogo dell'innesto, nè sui visceri, astrazione fatta dal tumor splenico che è più sotto descritto. Solo l'intestino mostrava costantemente alte-

rate le sue funzioni; l'animale era diarroico, e alla sezione si trovavano le anse ripiene di materia quasi liquida. Esaminando tale materia al microscopio e facendone le colture, le si trovarono sempre ricche dei diplococchi specifici; talchè può dirsi che la mucosa intestinale era una delle principali vie di eliminazione del virus introdotto. In taluni casi a decorso meno acuto, si riscontrava una lesione dei reni, di cui diamo più innanzi la descrizione; e soltanto in questi casi si trovavano diplococchi capaci di sviluppo anche nell'orina, la quale invece ne era affatto priva, quando mancava ogni lesione renale.

Sicchè può dirsi, che quella dei reni, non era certo la via più costante della eliminazione del virus. La bile, più volte esaminata, non dimostrò mai la presenza di diplococchi. Talora si vedevano per trasparenza sotto la sierosa intestinale e più specialmente nel cieco, numerose ecchimosi recenti, le quali si vedevano pure sulla superficie della pleura e del pericardio. In taluni casi i polmoni erano distesi, rosei, ma infiltrati di numerose emorragie parenchimatose circoscritte. Il sangue da noi esaminato ancora durante la vita, dimostrò indubbiamente la presenza di diplococchi, i quali erano discretamente abbondanti anche subito dopo la morte, mentre moltiplicavansi poi straordinariamente nelle prime ore successive. Abbiamo pure osservato che per un certo numero di ore dopo morte (10-12) nella stagione invernale, la virulenza del sangue si aumenta a segno che talora basta una piccola goccia introdotto sotto la cute per uccidere i conigli in 24 ore. Tale è il quadro che noi chiamiamo solito della setticoemia acuta (2-5 giorni), od acutissima (1 giorno), solo modificato, per quanto riguarda il tumor splenico nei casi d'infezione intraperitoneale.

In molti casi d'innesto sottocutaneo, gli animali sopravivono più a lungo (5-7 giorni), ed allora non presentano il quadro ordinario della sepsis acuta, ma ne differiscono in ciò che dal luogo dell'innesto, e talvolta anche in punti più lontani si va diffondendo sottocute un edema intenso, deformante, maligno. Infatti, uno o più arti dell'animale si direbbero ad-

dirittura nascosti in una borsa di tessuto edematoso, e la parete anteriore dell'addome presenta qua e colà delle bozze grosse come un pugno, dovute ad infiltrazione sierosa. Alla sezione, dell'animale, si trova che nella zona limitrofa al punto d'innesto evvi un vero essudato flogistico, denso, giallastro, da cui a poco a poco si propaga l'edema, che si approfonda anche nei setti intermuscolari, e consta di un liquido salino, appena torbido, ricchissimo di diplococchi. Questi sono tuttora assai virulenti, sicchè insettando un po' di liquido dell'edema sottocute di un altro coniglio, si riottiene in breve tempo il quadro ordinario della setticoemia acuta. Nell'interno, l'animale presenta talvolta edema del mediastino, e più spesso in questa forma, che nell'altra più acuta, si trovano la pleurite, la pericardite e la peritonite.

È singolare il fatto, che appunto in questi casi, come nell'innesto intraperitoneale, o non esiste affatto tumor splenico, oppure vi ha soltanto una leggiera tumefazione della milza, mentre la polpa è molle e contiene tuttavia molti diplococchi. Questi, nel sangue, sono sempre in quantità assai minore che nei casi di sepsis acutissima. È noto che nell'uomo morto di pneumonite si ha talvolta occasione di osservare edema del mediastino, del connettivo del collo, della mucosa laringea, e sopratutto edema polmonare, o intorno al lobo epatizzato, o nell'altro polmone, i quali edemi tutti ben lungi dal rappresentare una semplice trassudazione meccanica, hanno invece il significato di una vera essudazione sierosa, sicchè nel liquido torbidiccio si rinvengono numerosissimi e capaci di sviluppo i diplococchi. È assai probabile che in questi casi la produzione dell'edema e il decorso speciale sieno dovuti ad un primo grado di attenuazione del cocco specifico, oppure ad una maggiore resistenza dell'organismo, il quale reagisce, perciò, con minore intensità di processo.

Rispetto alla milza, abbiamo raccolto alcuni fatti degni di una speciale descrizione. Infatti, a seconda della via d'introduzione, oppure secondo la localizzazione del virus, si trova nell'animale operato o un tumor splenico rilevante e duro,

oppure una milza leggermente tumefatta e molle, o nessuna apprezzabile variazione nel volume e nell'aspetto dell'organo.

Ogni qualvolta l'animale veniva operato coll'iniezione intravenosa o colla introduzione sottocute del virus molto attivo, si riscontrava all'autopsia un rilevante tumor splenico duro. Quando, invece, l'animale veniva operato con iniezione nella cavità addominale, la milza era un po' tumefatta, ma molle, ossia di ordinaria consistenza: quando, infine, per iniezione sottocutanea di un virus leggermente attenuato si aveva lo sviluppo lento di un forte edema sottocutaneo, allora la milza era di volume e di consistenza normale. Tuttavia, e sta in ciò il fatto più notevole, in ciascuno di questi due ultimi casi i diplococchi erano meno abbondanti nella polpa splenica, e i follicoli malpighiani si presentarono sempre inalterati.

È forza pertanto ammettere che le due varietà di milza che presentano gli animali operati, non sono dovute alla presenza o meno di cocchi nella polpa, ma sibbene alla formazione di una sostanza, che determina l'induramento dell'organo.

La struttura del tumor splenico duro è degna di una più particolareggiata descrizione. La milza supera talora di 4 volte il volume normale; ora è di colore nero cupo come un grumo sanguigno recente; ora, invece, è grigio rosea sbiadita. La consistenza dell'organo è notevolmente accresciuta; al taglio non isgorga quasi punto sangue; la superficie di sezione non è neanche umida, e per compressione fra le dita, la polpa non si spappola, ma fa la stessa impressione come se si comprimesse dell'albume coagulato; i follicoli malpighiani non sono discernibili facilmente ad occhio nudo.

Al microscopio si possono rilevare due aspetti che rispondono a due gradi diversi dell'alterazione. In un primo grado, quando celeremente si è formato un tumore acutissimo, si vedono ancora le lacune venose della milza dilatate e piene di sangue bene conservato, mentre i cordoni della polpa si presentano assai scarsi di cellule e una sostanza ialina si dispone lungo il reticolo della polpa stessa, ora più ora meno addensata sulla stessa, sicchè dove è meno abbondante lascia

scorgere ancora la struttura reticolata dello stroma. In un grado invece più avanzato oltre alla scarsità degli elementi della polpa, ed alla infiltrazione ialina del rispettivo reticolo, si scorgono delle masse ialine che occludono più o meno completamente le lacune vascolari, sicchè queste ne rimangono trombizzate e facilmente si riconoscono tra i cordoni meno compatti della polpa splenica. Le masse ialine, osservabili anche a fresco in preparati per dilacerazione in un liquido indifferente, si colorano bene, sia coll'allume carmino, sia e meglio ancora, coll'eosina o col violetto di genziana o coi colori acidi di anilina. Nei tagli di milza colorati dapprima col violetto di genziana, e poi decolorati con una soluzione alcoolica allungata di eosina, si scorgono i nuclei delle poche cellule della polpa tinte in bleu, mentre il resto della polpa, e più intensamente le masse ialine entro i vasi, rimangono colorate in rossigno, fig. 2ª (*a*). I tagli che furono trattati col metodo di Gram, previa colorazione in genziana sciolta nell'acqua d'anilina, dimostrano una meno facile decolorabilità delle masse ialine contenute entro i vasi, di tutto il rimanente tessuto, onde a un certo grado di decolorazione, presentano ancora colorati solo i trombi ialini, che somigliano a una iniezione di materia colorata nel lume stesso delle lacune venose. Questi trombi hanno in qualche parte un aspetto irregolare, come se derivassero da una fusione più o meno completa di sfere ialine, le quali probabilmente derivano dal protoplasma dei globuli bianchi. Fra gli elementi scarsi della polpa, si scorgono sempre abbondanti i diplococchi, e la coltivazione della polpa splenica in agar, dà lo sviluppo delle solite colonie.

Il tumor molle di milza, presenta solo di notevole la dilatazione dei seni venosi, la poca abbondanza degli elementi della polpa, e la presenza di varie cellule grosse nel lume dei vasi, le quali hanno il nucleo scolorito, e nel protoplasma una quantità di corpuscoli fortemente tingibili derivanti evidentemente dal contenuto nucleare. Questi ricordano i così detti corpi tingibili di Flemming.

Una delle localizzazioni più importanti della malattia, che si è ottenuta in alcuni dei nostri operati con innesto sottocutaneo, e morti rapidamente colla forma setticoemica, si fu quella relativa ai reni. In tali casi trovammo spesse volte il rene notevolmente aumentato di volume; sulla superficie esterna presentava una quantità di punteggiature rosso-cupo molto evidenti sopra il fondo roseo dell'organo. Al taglio, presentavasi la sostanza corticale congesta con punteggiature rosse, senza nessuna apparenza, bensì di degenerazione negli epiteli dei canalicoli contorti. Le sezioni microscopiche di tali reni induriti nell'alcool presentano un aspetto singolare. Infatti, mentre tutto il sistema dei canalicoli uriniferi è affatto normale e nel loro lume non vi è alcun che di anomalo, invece i glomeruli malpighiani, osservati a piccolo ingrandimento, si distinguono tosto per avere essi trattenuto la materia colorante, mentre si è scolorito tutto il resto del tessuto. A più forte ingrandimento si vedono alcune masse omogenee che seguono le curve delle anse vascolari del glomerulo, le quali appunto hanno più intensamente fissata la materia colorante. I nuclei degli endoteli glomerulari non sono alterati, le anse capillari tutto al più in qualche glomerulo dilatate e piene di sangue; nulla da parte dell'epitelio glomerulo-capsulare. Invece, sono gli spazi linfatici perivascolari come iniettati di sostanza ialina, che dànno al glomerulo l'aspetto sopradescritto (fig. 1ª). Talvolta questo aspetto di ialinosi non era limitato ai glomeruli ma si vede pure lungo i vasi interlobulari, segnatamente verso le papille dell'organo. Anche qui sono gli spazi linfatici perivascolari iniettati di materia ialina. Osservando coll'obbiettivo ad immersione omogenea, si vedevano degli accumuli dei soliti diplococchi, entro le anse vascolari e non nelle masse ialine, e spesso si ha occasione di osservare il grosso tronco dell'arteria afferente contenente una grande quantità di diplococchi, e nessuna traccia di sostanza ialina. Si ha dunque a che fare con una trombosi ialina dell'apparato linfatico perivascolare del rene, non accompagnata in questo primo stadio da qualsivoglia altra ma-

nifestazione infiammatoria o degenerativa. Il nostro reperto sperimentale collima con quello che il Klebs descrive e rappresenta nel suo Manuale di patologia generale, e che fu ricavato dall'uomo.

Talvolta segue, dopo un'iniezione sottocutanea di poche goccie di sangue virulento, di trovare appena un poco torbido e leggermente abbondante il liquido delle pleure e del pericardio; in tali casi anche il mediastino ha un aspetto gelatinoso per infiltrazione di un liquido, il quale in ogni dove contiene numerosissimi i diplococchi. Altre volte, invece, la localizzazione è più spiccata; in luogo di una semplice essudazione sierosa, si ha un abbondante essudato fibrinoso.

Questo s'estende sulle pleure, e comprime i polmoni, che d'ordinario sono rosei e privi d'infiltrazione flogistica, mentre parecchie fimbrie lasse attraversano come ponti lo spazio intrapleurale, formandovi tante areole di ampiezza disuguale entro cui sta raccolto l'essudato sieroso. Se, invece, l'essudato ricopre il pericardio, allora si ha il vero aspetto del *cor villosum*. L'osservazione microscopica del cuore in questi casi dimostra che l'essudazione non s'arresta al foglietto epicardico, ma va propagandosi man mano pel connettivo interposto ai fasci muscolari. In questo, e nel reticolo dell'essudato fibrinoso, si trovano innumerevoli i diplococchi. Inoltre, nello spessore delle pseudomembrane che rivestono l'epicardio, abbiamo trovato qui e colà dei corpi di varia configurazione, ora nastriformi, ora a guisa di esili laminette spirali fortemente colorabili colle tinture d'anilina, e persistenti anche quando tutto il resto del tessuto è scolorito, tanto da simulare talvolta degli esili trombi ialini, se per la loro configurazione e per la loro sede nello spessore delle pseudomembrane, dove non esiste un vero tessuto, non si fosse dovuta escludere quell'ipotesi. E a dir vero ne riesce assai difficile il dire da che quei corpi provengano, se da antiche cellule endoteliali o da degenerazione ialina di elementi dell'essudato.

In taluni casi, veramente rari, la nostra attenzione fu colpita dall'atteggiamento che aveva preso il coniglio negli ul-

timi istanti della vita, e che conservava dopo la morte, vale a dire, da uno stato di flessione degli arti, segnatamente degli anteriori, che ne spinse ad esaminare le articolazioni. Erano animali stati operati col solito metodo d'iniezione sottocutanea, e morti col reperto della setticoemia acuta, che presentavano nel cavo articolare di molte articolazioni una sinovia torbida, quasi purulenta, nella quale si trovarono numerosissimi diplococchi, colle loro caratteristiche proprietà biologiche.

Questo reperto somiglia perfettamente ad alcuni casi da noi osservati nell'uomo, in cui, oltre la meningite cerebro-spinale ed alla pneumonite, esisteva pure una poliartrite, specialmente degli arti inferiori, quasi suppurativa, determinata dal solito diplococco.

Quantunque ci sia noto che molte malattie infettive acute possono decorrere con sintomi di localizzazione alle articolazioni, cosichè anche il nostro caso può entrare in quella categoria, pure reputiamo possibile che talvolta l'infezione si localizzi sin da principio nelle varie articolazioni, producendo il quadro ordinario di una poliartrite, così detta reumatica.

Sperimentalmente solo il Krause fin'ora ottenne una poliartrite coll'innesto sottocutaneo di cocchi piogeni; reputiamo, quindi, non privo d'interesse il fatto dell'avere noi pure ottenuto lo stesso risultato, mediante un agente infettante tanto diffuso, quanto lo è in natura il diplococcus lanceolatus.

In altro degli esperimenti da noi eseguiti, mediante iniezione di virus attivissimo nella cavità addominale, abbiamo osservato un reperto insolito. L'animale era morto da due giorni; apertagli la cavità addominale si rinvenne un'ansa del tenue molto arrossata; rivestita esternamente di una pseudomembrana recente. L'arrossamento era dovuto ad una infiltrazione emorragica sottosierosa; e spaccato l'intestino si osservava una forte tumefazione della mucosa, essa pure di un color rosso emorragico diffuso. Le valvole conniventi, assai tumefatte e sporgenti erano ricoperte sulla parte libera di una patina secca friabile, come di una essudazione cruposa. Avevamo, quindi, in questo caso un'enterite cruposa acutis-

sima, verosimilmente causata dal virus iniettato nella cavità addominale. Ma come ordinariamente in tanti altri consimili esperimenti non si ebbe mai un uguale reperto, così reputiamo probabile che l'enterite in discorso sia stata causata da una scalfittura, della sierosa intestinale, nell'atto di fare l'iniezione. All'infuori della circoscritta peritonite viscerale (intestinale) non eravi nell'addome, nè in altre parti, alcun'altra localizzazione infiammatoria: la milza era grossa e dura, i cocchi abbondanti nel sangue come in tutti i casi di sepsis acuta.

All'esame microscopico si rilevano i fatti seguenti: L'epitelio che ricopre i villi, è caduto in necrosi, mentre i villi stessi presentano verso la loro estremità libera una forte dilatazione dei vasi pieni zeppi di sangue. Le ghiandole di Lieberkühn non presentano alcuna alterazione, e neppure la *muscolaris mucosæ*. Il tessuto sottomucoso si trova assai tumefatto (fig. 3ª), lasso, infiltrato abbondantemente di leuciti e di fibrina, in cui sono abbondanti i diplococchi. Questi s'infiltrano pure nel tessuto intermuscolare, e in quello sottosieroso, dove, però, spicca maggiormente l'infiltrazione emorragica. La pseudomembrana fibrinosa che riveste la sierosa, presenta essa pure innumerevoli diplococchi.

Quantunque questo reperto non si riferisca ad una localizzazione solita e frequente a verificarsi del processo morboso generale, tuttavia reputammo utile il descriverlo, sia perchè uno simile potrebbe ritrovarsi nell'uomo in seguito a ferite infettanti dell'intestino, sia perchè, anche senza una causa traumatica manifesta, può il diplococco cagionare secondariamente, benchè assai di raro, una enterite o una colite cruposa, come è di un caso descritto da Marchiafava.

Una delle vie che abbiamo scelto per l'introduzione del virus si fu quella della cavità endocranica previa trapanazione. Coll'iniezione subdurale di una gocciolina di liquido risultante dalla diluzione nell'acqua sterilizzata di una coltura virulenta, abbiamo veduto insorgere una sepsis generale acuta col solito reperto, ed oltre a ciò una localizzazione infiammatoria delle meningi del cervello e del midollo spinale.

L'essudazione in questo era assai scarsa, ma ricca di diplococchi, come rilevammo colla osservazione diretta e colle colture. Un interessante reperto fu quello della presenza di diplococchi entro i capillari della pia madre e della corteccia cerebrale, i quali apparivano come iniettati di cocchi (fig. 4ª), ma privi di sostanza ialina, anche nelle guaine perivascolari. È curioso il fatto che per qualunque altra via d'introduzione del virus, non riuscimmo mai ad ottenere nei conigli una spontanea localizzazione alle meningi cerebrali o spinali.

È noto da lungo tempo, che l'insorgenza di una pneumonite crupale durante il decorso di una gravidanza, cagiona il più delle volte l'aborto. Questo fatto noi l'abbiamo potuto confermare costantemente nelle coniglie, a qualsiasi periodo di gravidanza, mediante l'innesto delle nostre colture. L'aborto di solito segue dopo 30-48 ore dall'innesto, e l'animale sopravvive ancora 3-4 giorni.

Avendo noi voluto sistematicamente ricercare sin dove si fosse spinto il microorganismo, abbiamo potuto trovarlo nei seni uterini, nella placenta fetale, nel fegato e nel sangue del feto. La coniglia appena morta veniva sezionata e presentava il quadro ordinario della sepsis acuta. Importante è il fatto che il latte delle coniglie gravide da noi inoculate, conteneva sempre i diplococchi; come potemmo dimostrare, sia mediante l'osservazione microscopica diretta, sia, e meglio ancora, mediante coltura di goccioline di latte spremute dal capezzolo, previa lavatura e disinfezione dello stesso.

Poichè era ormai dimostrato il passaggio del diplococco nel feto e nel latte, tanto nell'uomo, quanto negli animali da noi sottoposti all'esperimento, volemmo altresì ricercare se gli animali neonati, succhiando un latte infetto, avessero potuto contrarre l'infezione. A tale scopo, infettammo una coniglia puerpera di 4 giorni, mentre i piccini nella stessa gabbia s'alimentavano alle sue mammelle. Al 6° giorno dall'innesto, la coniglia morì col quadro della sepsis acuta, presentando numerosi diplococchi nel latte. Due ore dopo la morte della madre morirono i piccini, i quali presentarono nel sangue i

soliti diplococchi, come potè rilevarsi sia coll'esame diretto, sia colle colture.

L'esame microscopico della mammella ha dimostrato nei vasi sanguigni e nei dotti galattofori, la presenza di numerosissimi diplococchi, senza però che vi esistesse alcuna reazione flogistica intorno: sicchè possiamo affermare che colla secrezione lattea proveniente da una mammella sana, si elimina l'agente specifico, e può la malattia trasmettersi direttamente al poppante.

In un caso di morte di una coniglia gravida, abbiamo anche osservato un nodo di mastite circoscritto ad un lobo della mammella, e caratterizzato da una infiltrazione interstiziale di elementi incolori, fra cui erano abbondanti i diplococchi.

Anche noi, come altri autori, non vedemmo mai localizzarsi spontaneamente nel polmone il virus iniettato sottocute, o nel sangue o nell'addome. Invece, le iniezioni dirette nel polmone ci diedero in qualche caso dei risultati positivi. Però, questi non li ottenemmo mai adoperando il virus acutissimo, neanche per iniezione diretta nel polmone, perchè accade anche qui che il virus assorbito e penetrato nel sangue direttamente produce una setticoemia acutissima senza alcuna localizzazione.

Talora in questa forma il polmone presenta alcune chiazze emorragiche ed al microscopio si vedono molti diplococchi nel centro degli stravasi, come era da attendersi, essendo i diplococchi nel sangue circolante. Circa il meccanismo di tali stravasi non possiamo dir nulla, giacchè trombi non si rinvennero; forse essi si formano nell'agonia quando il coniglio eseguisce rare e profonde respirazioni.

L'iniezione di poche goccie di un virus preso da una coltura di sangue attivo nell'agar di 2-3 giorni, fatta direttamente nel polmone, ci diede talvolta una pneumonite emorragica acuta. Macroscopicamente si rilevava al posto dell'innesto un tratto di lobo più scuro, più denso, che alla superficie del taglio presentava un aspetto granuloso, e lasciava per compressione fuoruscire un liquido torbido sanguinolento.

L'esame microscopico rilevava una ricca infiltrazione di leucociti nei setti interalveolari e negli alveoli stessi, dove si addensavano grandemente, mentre altri alveoli limitrofi erano pieni di sangue. Fra gli elementi incolori essudati entro gli alveoli eranvi numerosi diplococchi, ma una scarsa quantità di fibrina, sicchè tutto sommato, vuoi per la non completa estensione ad un lobo polmonare, vuoi per la presenza di un essudato non perfettamente simile al cruposo, vuoi infine per le emorragie abbondanti intraalveolari, provocate forse dall'operazione, non possiamo affermare di avere riprodotto esattamente il quadro di una pneumonite fibrinosa. Senonchè non troviamo essere questa una lacuna di grande importanza attesa la dimostrata proprietà flogogena del virus, e la capacità sua di dar luogo, ad esempio, sulle sierose ad infiammazioni spiccatamente fibrinose.

Certamente, una parte delle differenze del nostro reperto polmonare in confronto di quello dell'uomo, dipende dal modo d'introduzione dell'agente patogeno, dalla qualità dell'animale, nonchè dal grado di virulenza del virus impiegato, i cui effetti non sono esattamente determinabili a priori. Differenze anche lievi nel grado di attenuazione esercitano una grandissima influenza non solo sull'andamento ma anche sull'indole del processo infiammatorio. Infatti adoperando delle colture di virulenze sempre decrescenti per iniezione diretta nel polmone, ottenemmo delle pneumoniti locali di così diverso aspetto che a tutta prima si sarebbero ritenute cagionate da agenti diversi. Impiegando, ad esempio una coltura derivata da sangue virulento e tenuta in termostato a 30° per 5-6 giorni, ucciso l'animale 8 giorni dopo l'innesto, si osservò una pneumonite subacuta con caratteri istologici molto interessanti. Macroscopicamente l'area epatizzata appariva molto estesa, oscura, fatta eccezione da alcune macchie giallognole di forma irregolare, che tanto più intensamente spiccavano, quanto più era congesto il tessuto circostante. Quelle macchie corrispondevano ad isole di parenchima dove il processo era più intenso; forse dove i diplococchi, oramai non più dimostrabili, avevano pro-

vocato, accumulandosi, una più grave infiammazione, con emorragia, mentre le zone congeste circostanti corrispondevano a quei tratti di parenchima, dove l'infiammazione era meno intensa.

All'esame microscopico (Fig. 7ª, *a*, *b*, *c*, *d*) si osservava in corrispondenza delle macchie suddette un grande accumulo di elementi linoidi, di globuli rossi, e di corpicciuoli fortemente tingibili, simili a nuclei, ma che ad un più attento esame rivelavano la loro provenienza dal contenuto nucleare di alcuni elementi. Infatti sia nel terreno flogistico più intenso, sia negli alveoli limitrofi, trovavansi numerosissime cellule epiteliali a nucleo scolorito, e gremite invece di corpicciuoli tingibili rappresentanti evidentemente la cromatina fuoruscita dal nucleo; corpi ora minutissimi come un pulviscolo, ora grossi quanto e più del nucleo da cui originarono. Resi alla fine liberi dal protoplasma dell'epitelio desquammato, si accumulavano dove era maggior la copia degli elementi, e appunto nel centro di quelle macchie giallastre, che segnavano il centro di maggior intensità del processo flogistico. A grado a grado si passava verso le zone di parenchima polmonare limitrofe, e sempre più si manifestava il quadro più semplice della pneumonite catarrale subacuta. Infiltrazione dei setti interalveolari; accumulo di cellule epiteliali ingrossate negli alveoli; rare forme cariocinetiche in alcuni singoli elementi epiteliali; presenza di corpi tingibili di varia grossezza nel protoplasma delle cellule stesse. Questi corpicciuoli erano circondati da un aloncino incoloro, erano talora isolati, ma molteplici nel protoplasma della stessa cellula; oppure a due, a tre o più riuniti insieme, benchè ancora distinti, e avvolti da un alone incoloro comune. A volte si trovavano di tali corpi grossi quanto il nucleo o anche di più, che nel centro presentavano uno spazio indistintamente incoloro. Infine, o isolatamente o a due o più granuli essi erano fuorusciti dalla cellula, e si trovavano entro l'alveolo circondati da una specie di membrana che li racchiudeva in una sostanza incolora.

Allora somigliavano a linfociti con nucleo frammentato, ma

è evidente la loro origine dal corpo delle cellule epiteliali degli alveoli. Accumulandosi dove il processo flogistico era più intenso, essi davano un largo contingente all'essudato, che non era tutto formato certamente di leucociti, e potevano venir descritti o come frammenti di antichi nuclei, o come nuclei liberi (Fig. 7ª, *d*).

Laddove la desquammazione epiteliale era più abbondante, seguiva di trovare una o più grosse cellule che riempivano quasi tutto l'alveolo, ed erano sovraccariche di nuclei. Se queste cellule gigantesche, epiteliali, derivassero da proliferazione iniziantesi del nucleo e dall'ipertrofia di un solo elemento, oppure se derivassero dalla fusione di parecchi elementi, non risulta abbastanza chiaramente dai nostri preparati. — In altri alveoli infine, dove il processo era più antico o più intenso, non si trovava più altro che residui di protoplasma, contenenti i corpicciuoli assai colorati, di varia grossezza, che più sopra abbiamo descritto. I micrococchi inoculati non si trovavano più nel tessuto infiammato. Questo adunque è il quadro di una vera pneumonite desquammativa, o catarrale, subacuta, ottenuta mediante l'innesto di un virus attenuato per invecchiamento della coltura.

Se in luogo di adoperare una coltura attenuata, derivante dal sangue di un animale morto acutamente, s'adopera una coltura derivante da un certo numero di trapianti quotidiani successivi, ad esempio una 50ª generazione di diplococchi nell'agar cresciuta sempre in termostato a 30°-32°, allora il quadro anatomico cangia completamente.

L'animale, il quale apparentemente non soffre, ucciso dopo 10-15 giorni dall'innesto, fatto o direttamente nel polmone con siringa di Pravaz, o per iniezione nella trachea, presenta all'autopsia i polmoni apparentemente normali, e solo dietro un attento esame, si scorgono qua e là disseminati alla superficie e nello spessore dell'organo alcuni piccoli nodi grigio-chiari, pellucidi, che sfuggirebbero certo ad una osservazione superficiale.

La grossezza di questi noduli varia da quella di una punta

di spillo, a quello di un grano di miglio, e sono circondati da un parenchima normale.

Esaminati al microscopio, questi nodi appariscono costituiti da una ricca circoscritta infiltrazione interstiziale, ed intralveolare, di piccoli elementi incolori, senza alcun differenziamento di struttura, e senza alcuna degenerazione; forse in causa di non averli noi lasciati sufficientemente invecchiare, l'esame essendo stato fatto dopo soli 6-8 giorni dall'operazione. Questi nodi hanno complessivamente molta somiglianza coi noduli recenti della tubercolosi sperimentale nel coniglio.

A tale proposito anche più interessante riuscì il reperto dei nodi sviluppatisi sulle pleure (Fig. 8). Questi hanno perfetta somiglianza coi noduli tubercolari, e al microscopio oltre ad un accumulo di elementi incolori, presentano parecchie cellule gigantesche con una corona di nuclei periferici. Inutile quasi che abbiamo fatto le prove cogli ordinari metodi di colorazione della tubercolosi, e che riuscirono sempre negative. Invece colla colorazione col metodo di Gram, si potè ancora in taluni tagli dimostrare la presenza di uno o due diplococchi entro una cellula gigantesca, mentre nel resto del tessuto non era più dimostrabile la presenza dei diplococchi inoculati. Ecco, dunque, un reperto affatto diverso dai precedenti, ma ottenuto collo stesso virus, così attenuato da non poter più ormai esercitare azione patogena se non localmente. Noi richiamiamo l'attenzione del lettore su questo fatto, della somiglianza quasi perfetta macro e microscopica del processo morboso ultimamente descritto, con quello della tubercolosi sperimentale.

Non vogliamo estendere oltre misura l'importanza del nostro reperto, ma non possiamo a meno di osservare, che possono anche nell'uomo presentarsi eventualmente casi di pseudotubercolosi miliari croniche, in cui riesca negativa la ricerca di qualsiasi forma di microbio, e che sieno determinati dall'azione di un virus ordinario, molto attenuato.

Colla denominazione di pseudotubercolosi, noi siamo involontariamente entrati in un campo, nel quale hanno lavorato parecchi autori. Infatti non abbiamo che a ricordare le pub-

blicazioni di Malassez et Vignal (1), di Eberth (2), di Nocard, di Chantemesse e di L. Manfredi (3), i quali autori tutti descrissero o dei fatti anatomici, o degli esperimenti relativi ad una o più forme morbose che assumono lo aspetto esteriore di una tubercolosi. Ma se noi citiamo tutti questi lavori, non è altro che per far rilevare al lettore, che essi non hanno nulla a che fare colla nostra pseudotubercolosi.

Si tratta, infatti, o di agenti rinvenuti patogeni per le cavie o pei conigli, sia per iniezione di materiale preso da masse caseose tubercolari nell'uomo (Malassez et Vignal); sia dietro esame istologico dei visceri di animali morti d'una forma macroscopicamente simile alla tubercolosi (Eberth, Nocard); sia per introduzione di ovatta impregnata di esalazioni di vari malati raccolti in una sala d'ospitale, entro l'addome di una cavia (Chantemesse); sia, infine, per innesto di un microbo isolato dallo sputo di pneumonici morbillosi (Manfredi). Sembra verosimile che il microorganismo di Malassez e Vignal, di Eberth *nei conigli*, e di Nocard, sia lo stesso, e che si tratti effettivamente di un bacillo, come Eberth ha descritto, il quale colorandosi, talora, solo ai pôli, dà l'imagine di micrococchi, che accumulandosi formerebbero le apparenti zooglee di Malassez e Vignal. Però non ci consta che siasi fatto l'isolamento di quel bacillo e la riproduzione sperimentale del processo mediante una coltura netta, e notiamo che l'Eberth stesso in casi di pseudotubercolosi nelle cavie, descrisse, invece, come causa del

---

(1) Malassez e Vignal, « Tuberculose zoogleique, Forme ou espèce de tuberculose sans bacilles ». (*Arch. de Physiol.*, 2e Série, Vol. XII, p. 369, Paris.

(2) Eberth, « Zwei Mykosen des Meerschweinchens. — II°, Bacilläre Necrose der Leber ». (*Virchow's Archiv*, Bd. 100, 1885, p. 23, Berlin).

« Pseudo-tuberculose des Kaninchens ». (*Fortschritt der Medicin*, 1885, p. 179, Berlin.

(3) Nocard, *Recueil de Médecine vétérinaire*, maggio 1885.

Chantemesse, *Annales de l'Institut Pasteur*, n. 3, marzo 1885.

L. Manfredi, *Fortschritte der Medicin*, Bd. 4, n. 22, 15 novembre 1886, pag. 713.

processo, una forma di micrococchi. La descrizione istologica poi dei prodotti morbosi risponde a focolai di necrosi con reazione flogistica circostante, ma non dà la imagine esatta dei prodotti tubercolari.

Infine, nessuno ha provato la patogenicità di quei bacilli o di quei cocchi per l'uomo. Manfredi, almeno, ha isolato il suo micrococco e riprodusse la malattia colle colture: ma, oltrechè la descrizione che egli dà dei fatti anatomici non ricorda la tubercolosi che nei caratteri suoi più esteriori e grossolani; oltrechè l'andamento del processo è diverso da quello della tubercolosi vera; egli pure non avendo utilizzato il materiale dell'autopsia, ma solo lo sputo, non potè dirci se e fino a che punto il suo microbo fosse patogeno anche per l'uomo. Noi, a differenza di tutti questi autori, adoperammo la coltura netta di un microbo ben noto per la sua azione anche sui visceri umani, e determinammo le condizioni di sviluppo in cui deve trovarsi per ottenere un dato effetto, ed ebbimo i risultati nostri proporzionati, in quanto all'estensione, alla quantità del virus introdotto direttamente in un dato viscere. Questi infine corrisposero macro e microscopicamente al reperto di una tubercolosi cronica sperimentale, sicchè riteniamo che il caso nostro sia da aver presente più di quelli degli autori succitati nel considerare l'origine di alcune forme nodulari nell'uomo.

Da questo e dalle osservazioni precedenti prendiamo occasione per deplorare l'uso che tutt'ora vien fatto, specialmente in Francia, del nome di *tubercolosi zoogleica*, che nello stato attuale della scienza non ha più alcun significato, e non vale che a ingenerare confusione. Sarebbe poi a vedersi se alcuni casi di cosidetta pseudotubercolosi, non debbano piuttosto rientrare nel quadro della *pioemia cronica*.

Dopo avere osservato l'azione che il nostro diplococco attenuato per successivi trapianti, esercita sugli organi respiratori, quando vi sia direttamente inoculato, volemmo studiarne parimente l'azione anche in altri organi, e più specialmente nei reni. Avevamo già osservato precedentemente che

quando s'inocula direttamente nel rene, il diplococco assai virulento, preso dalla coltura di 1 giorno del sangue d'un coniglio morto di sepsis acuta, l'animale muore esso pure di setticemia rapida, senza presentare nessuna reazione flogistica nell'organo. Se, invece, l'innesto vien fatto col diplococco attenuato, allora si ottiene una manifesta reazione flogistica locale.

Per eseguire un tale esperimento fissammo sul ventre un coniglio, e fatta una incisione laterale nella regione lombare, della cute e dei muscoli fino ad entrare nello spazio retroperitoneale, estraemmo il rene, facendolo sporgere dalla ferita con una pressione fatta inferiormente sul ventre. Allora con un ago di platino acuminato, sporco del materiale di una coltura, pungemmo l'organo in due o tre punti diversi, risterilizzando l'ago, e riprendendo del nuovo materiale per ogni puntura. Dietro ciascuna ferita usciva una qualche goccia di sangue che ben presto ristagnava; prima però, si aveva cura di lasciare per alcun tempo l'ago nella ferita, onde prolungare il contatto di esso col parenchima renale, e perchè il sangue, fuoriuscendo, non trascinasse seco i diplococchi. Rimesso il rene a posto, si ricuciva e si medicava la ferita colle ordinarie cautele. L'animale veniva ucciso dopo 4-8-15 giorni, e non ebbimo mai ad acorgerci nè di suppurazione, nè di alcuna altra complicazione che potesse alterare la purezza del nostro reperto. Uno dei risultati più curiosi che si ottiene quasi costantemente, è la formazione di una corona di nodulini biancastri o isolati o confluenti, che partendo dal punto dell'innesto si irradia lungo una zona frontale non più larga di 2-3 millimetri, per tutta la circonferenza del rene (Fig. 5ª). Al taglio, questa zona apparisce solida, biancastra, a strie che si approfondano fino nella sostanza midollare, sotto forma di cono avente la base alla corteccia del rene.

All'esame microscopico dei tagli, fatti sempre in direzione frontale, il reperto varia secondo la durata che ebbe l'esperimento. Se l'animale viene ucciso dopo 3-4 giorni, allora prevale un'infiltrazione interstiziale di elementi incolori lungo il

canale dell'innesto; se, invece, l'esame vien fatto dopo 8-10 giorni, allora la zona dell'innesto presenta un'ipertrofia e sclerosi del connettivo interstiziale, e una dilatazione notevole dei canalicoli renali, compresi nella zona stessa. I glomeruli, talvolta non presentano alcuna alterazione; tal'altra, invece, offrono una ricca infiltrazione di elementi attorno alle capsule, oppure trovasi riempiuto di elementi incolori tutto lo spazio fra il glomerulo e la capsula stessa. Istologicamente considerati (Fig. 6ª), i tagli presentano alcuni particolari molto interessanti, vale a dire, una formazione abbondante dei cosidetti corpi tingibili di Flemming piccoli e grandi, unici o molteplici nel protoplasma delle cellule epiteliali desquammate, mentre il nucleo rispettivo si presenta scolorito, quasi avesse versato nel protoplasma tutta o parte della propria sostanza cromatofila.

Ciò si osserva spiccatamente nel lume di quei canalicoli dove si accumulano le cellule epiteliali, mentre lungo le pareti dei canalicoli si vedono dopo 4 giorni in numero rilevante le ben note figure di cariocinesi, le quali si riscontrano talvolta anche nell'epitelio dei glomeruli e negli endotelii dei vasi interlobulari. In taluni preparati poi si è visto nel lume dei vasi sanguigni interlobulari dilatati alcuni leucociti in differenti fasi di cariocinesi. Nei casi più antichi, cioè dopo 20-25 giorni, oltre all'accenata dilatazione dei canalicoli compresi nella larga zona infiltrata, si osserva un rientramento della zona stessa, dovuta a sclerosi del connettivo interstiziale iperplastico; sclerosi alla quale di raro partecipano anche i glomeruli degli strati più periferici. È appena necessario aggiungere che dei diplococchi inoculati, non eravi più alcuna traccia.

Oltre questi esperimenti che dimostrano la debole azione flogogena del virus attenuato, ne eseguimmo alcuni altri nel medesimo modo, ma adoperando rispettivamente per le cavie e pei conigli un cocco che non fosse patogeno per gli stessi. Innestammo, così, il pneumobacillo di Friedländer nel rene del coniglio, ed il nostro diplococco in quello delle cavie.

Il risultato fu identico a quello che si ebbe mediante l'inoculazione del diplococco attenuato nei conigli, cioè si ottenne una nefrite interstiziale, ad andamento lento. Questo risultato dimostra non solo che l'infiammazione cronica può essere cagionata esclusivamente dall'attenuazione di un dato virus flogogeno, ma anche che la non patogenicità del pneumobacillo pel coniglio, e del diplococco lanceolato per le cavie, non va presa in senso assoluto, essendo ciascun di essi capace di svolgere un'azione locale in quegli animali, ancorchè non sieno bastevoli ad ucciderli (1). A chiudere questo argomento relativo al rene, vogliamo infine accennare che, avendo noi inoculato, nel modo suddescritto, nel rene di un coniglio il diplococco della 138ª generazione, dopo che era stato 35 giorni consecutivi in termostato a 30°, e che avevamo costatato tuttavia essere capace di crescere in agar e in gelatina anche alla temperatura ambiente (22-24°), non ne ricavammo alcun altro effetto che quello di una semplice nefrite traumatica. Ciò dimostra che le nefriti, da noi ottenute coll'innesto di cocchi attenuati, non si dovevano ad una reazione passiva intorno a corpuscoli stranieri introdotti, quasi fossero materia inerte, ma sibbene la flogosi era veramente determinata dalla vita, e dalla benchè debole moltiplicazione dei microrganismi inoculati.

In uno dei nostri esperimenti, eseguiti nel coniglio, essendo una parte del materiale introdotto nei reni, uscito fuori col sangue e diffusosi nello spazio retroperitonale, vi destò una infiammazione lenta, la quale si è manifestata come un ispes-

(1) Notiamo qui, che in un caso d'innesto intraddominale eseguito in una cavia colla coltura di diplococco fatta con sangue sicuramente virulento, coll'intento di provocare un'irritazione locale circoscritta, si ebbe, contro la nostra aspettativa, la morte dell'animale con reperto di peritonite, milza grossa e dura, e innumerevoli diplococchi nel sangue, e dappertutto. Insomma, il quadro della sepsis acuta del coniglio, mentre in un grandissimo numero di tentativi consimili negli stessi animali si ebbe sempre un risultato negativo. Questo fatto, dimostra che in una classe d'animali generalmente refrattari all'azione di certi virus infettivi, può esistere *qualche individuo* suscettibile di contrarre quella data infezione per cause che sfuggono finora alla nostra osservazione.

simento del peritoneo parietale, nonchè del rivestimento peritoneale della milza e del fegato, in modo da dare esattamente il reperto anatomico della perisplenite e periepatite cronica sclerosante. In questo stesso caso una parte del virus, essendo passato a qualche ganglio linfatico prelombare, questi furono trovati ingrossati e duri, e all'esame microscopico, mentre presentavano accumuli disseminati di piccoli elementi linfoidi, forse dove eransi ammassati i diplococchi, oramai non più dimostrabili coll'esame microscopico, in tutto il rimanente erano in istato d'infiammazione interstiziale cronica colla scomparsa dell'aspetto ordinario della ghiandola linfatica.

L'iniezione intraaddominale nel coniglio, di diplococco attenuato, anche in molta quantità, evitando di produrre qualsiasi lesione del rivestimento endoteliale del peritoneo, non ha mai provocato la benchè minima reazione flogistica nell'addome, nè in alcun'altra parte.

Riepilogo.

Gli esperimenti che abbiamo descritto non valgono solo a dimostrare la proprietà di quel microrganismo che noi reputiamo essere la causa *unica* della meningite cerebro-spinale epidemica, ma contribuiscono, inoltre, allo sviluppo della dottrina dei processi infiammatori in generale. Infatti, la diversa qualità degli essudati, non risponde sempre ad una differente causa di irritazione, ma sibbene talvolta, ad un modo di essere diverso della medesima causa, perchè vedemmo che a norma del grado di virulenza dell'agente che si adoperava era in facoltà nostra di ottenere o un'acuta essudazione fibrinosa, oppure un'acuta infiltrazione cellulare, ovvero il tipo di una infiammazione desquammativa, o quello infine di una infiammazione interstiziale diffusa o a noduli circoscritti. E ciò indipendentemente da qualsivoglia variazione, sia nell'atto operativo, sia nella costituzione dell'animale, sia nella durata del processo.

Questi fatti ci aiutano anche a comprendere una delle cause

per cui un'infiammazione acuta può farsi cronica, dacchè ciò può non dipendere da altro, che dall'attenuazione del virus, prodotta o spontaneamente dalla lotta semivittoriosa degli elementi dell'organismo, oppure dall'azione dei rimedi.

Richiamiamo nuovamente l'attenzione del lettore sulla somiglianza macro e microscopica di alcune forme croniche nodulari da noi sperimentalmente provocate, colla tubercolosi cronica, perchè potranno forse valere a rischiarare taluni fatti della patologia umana, in cui malgrado l'apparenza anatomica della tubercolosi, non è più possibile dimostrare, nè istologicamente, nè coll'esperimento, l'origine loro.

Anche Fränkel e Klebs hanno accennato all'importanza dell'attenuazione del microbo nei tessuti, per la produzione delle infiammazioni interstiziali; noi crediamo, tuttavia, non solo di avere allargato questo concetto, ma di averne dato altresì una ampia prova sperimentale.

Con tali nostre ricerche, condotte quasi senza interruzione per due anni consecutivi, abbiamo cercato di illustrare con nuovi fatti, e di completare le nostre cognizioni intorno alla vita e all'azione sull'uomo, di uno dei più diffusi e dei più pericolosi suoi nemici, il quale costituisce, dopo il bacillo della tubercolosi, una delle cause più frequenti di molte malattie.

Torino, luglio, 1887.

Spiegazione della Tavola.

Fig. 1. — Rene con trombi ialini (*a*) negli spazi linfatici perivascolari dei glomeruli.

Fig. 2. — Milza con trombosi ialina delle lacune venose (*a*).

Fig. 3. — Colite acutissima, con abbondante infiltrazione del tessuto sottomucoso (caso d'innesto intraperitoneale, con probabile scalfittura del peritoneo viscerale).

Fig. 4. — Capillare delle meningi cerebrali in un coniglio operato d'iniezione endocranica di diplococco lanceolato. In *a* gruppi di cocchi.

Fig. 5. — Rene con due striscie di noduli (*a*) in direzione frontale (Innesto diretto di una minima quantità di diplococco attenuato).

Fig. 6. — Sezione microscopica dello stesso rene, in cui si vede un'abbondante infiltrazione interstiziale (*a*) e numerose cellule epiteliali in cariocinesi (*b*). Altri contengono corpi tingibili. In *c* sezione di un vaso entro cui si trova un leucocito in istato di cariocinesi.

Fig. 7. — Sezione di polmone in seguito ad iniezione diretta di diplococco attenuato. In *a* focolaio flogistico principale, trovansi molti elementi, fra cui cellule epiteliali, leucociti, globuli rossi, e corpi tingibili liberi. In *b* cellule epiteliali intralveolari in desquammazione, con corpi tingibili. In *c* si vedono le stesse cellule isolate, coi corpi tingibili; in *d* i detti corpi liberi, cioè fuoriusciti dal protoplasma cellulare che li racchiudeva.

Fig. 8. — Nodo pleurico con molte cellule gigantesche (Innesto diretto di diplococco attenuato).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XI. N. 20.

Istituto di Anatomia patologica della R. Univ. di Torino (Prof. Foà).

DI UN CASO RARO

DI

SDOPPIAMENTO PARZIALE DEL MIDOLLO SPINALE

PEL DOTTOR

A. BONOME

1° Assistente.

(Tav. XI)

Nello studiare le anomalie di sviluppo del midollo spinale, appare di molta utilità, non solo dal punto di vista genetico, ma eziandio da quello morfologico, il distinguere quelle che interessano l'organo in via sistematica, per un tratto ordinariamente esteso della sua lunghezza, da quelle che si manifestano in determinate località circoscritte del midollo, senza seguire una disposizione sistematicamente bene definita. Le prime sono per lo più legate a deviazioni di sviluppo di parti dell'encefalo con cui stanno in diretta connessione; laddove le seconde, quantunque non si possa in modo assoluto affermare che seguano leggi determinate, si accompagnano spesso con disordini di sviluppo locale dello speco vertebrale (spina bifida), o con ipoplasie o difetto congenito d'organi periferici, con cui le parti deformate del midollo stanno in diretta connessione.

Gli arresti di sviluppo che si manifestano in via sistematica per ipoplasia di centri encefalici, consistono specialmente in

mancato sviluppo dei cordoni posteriori, o dei cordoni anteriori; in asimmetria dei cordoni di un lato rispetto a quelli del lato opposto, quando esista emiatrofia dell'encefalo; in micro mielia, e talora in idro e siringo mielia.

Più interessanti dal punto di vista anatomo patologico, sono le ipogenesie parziali, le cui cause si sottraggono in parte alla nostra conoscenza, e che, in certa guisa, si distaccano dal tipo delle lesioni congenite sistematiche, pur conservando spesso la disposizione a diffondersi secondo la normale direzione delle vie di conduzione.

Nelle lesioni sistematiche sono prevalenti i difetti di sviluppo nelle vie di conduzione rappresentate dai cordoni bianchi, sia che il difetto primitivo risieda nel campo motorio, o nel senziente dell'encefalo; nelle alterazioni non sistematiche, invece, le alterazioni dei cordoni bianchi susseguono per lo più ad alterazioni dei centri midollari grigi, la cui anomala disposizione può assumere forme svariatissime, incominciando dall'eterotopia, fino alla divisione parziale od alla completa deformazione del normale disegno della sostanza grigia. L'eterotopia della sostanza grigia, o la presenza di nuclei sopranumerari della medesima, avrebbe in sè stessa un limitato valore teratologico; queste deviazioni dallo sviluppo normale, però, acquistano un maggior valore anatomo patologico inquantochè, come risulta da alcuni pochi casi finora bene conosciuti, si accompagnano a notevoli deformazioni del normale disegno della sostanza grigia, e talora a divisione più o meno simmetrica della medesima, cui tien dietro anche la scissione dei cordoni bianchi del midollo. Alle alterazioni istologiche che presentano le due sostanze del midollo, in via di sviluppo anomalo, possono aggiungersi delle alterazioni secondarie in rapporto più specialmente colla modificata funzionalità di alcuni organi periferici. Queste, bene si comprende, avranno maggior valore nell'età avanzata, mentre si possono considerare nulle, trattandosi di infanti, nei quali tutto è da attribuirsi al difetto di sviluppo primitivo, non essendo in essi ancora valutabile il disordine funzionale, nè le conse-

guenze rispettive. — Scorrendo la letteratura relativa all'argomento si trova che i casi finora bene conosciuti di sdoppiamento del midollo spinale sono rari. Il Foerster, nella parte speciale del suo « Manuale di Anatomia patologica », ci offre la citazione di un caso di biforcamento del midollo descritto da Lenhossek ed inserito nel « Wochenbl. d. Zeitschrf. d. Wien. Aertze 2, 1858; ma non avendo avuto l'opportunità di riscontrare il lavoro originale, rimanemmo incerti sulle modalità dell'anomalia di sviluppo e sulla coesistenza o non di alterazioni dello scheletro.

Il prof. Taruffi raccolse nel Museo di Anatomia Patologica di Bologna un caso di spina bifida in un neonato, in cui l'arco posteriore della 1ª vertebra lombare in luogo d'inserirsi, colla sua estremità destra, al margine del corpo del lato corrispondente cade nel mezzo, dividendo in quel punto il midollo in due parti. Eccetto quest'ultima particolarità, che ha dato luogo all'arresto di sviluppo del midollo nel punto corrispondente al difetto dell'arco vertebrale posteriore, il caso non si diparte dagli altri ordinari di spina bifida.

Un altro caso molto interessante di sdoppiamento del midollo spinale è stato descritto dal prof. Foà (1) assai minutamente, sia rispetto alle alterazioni di forma delle due sostanze del midollo, sia rispetto alle alterazioni dello scheletro delle estremità inferiori e dei nervi ischiatici corrispondenti. Si trattava di una vecchia di 76 anni, con speco vertebrale perfettamente chiuso, la quale presentava l'arto inferiore destro notevolmente più sottile del sinistro, ed il piede corrispondente, foggiato a palla, era munito di dita rudimentali di cui due sole provviste di unghia; e delle altre tre, due apparivano fuse insieme. Dalla dissecazione delle parti molli risultò un deficiente sviluppo delle ossa del metatarso e delle falangi, nonchè un notevole impiccolimento delle masse muscolari e del nervo ischiatico corrispondente. All'apertura dello

---

(1) P. Foà, « Di una rara deformità del midollo spinale ». (Dalla *Rivista di Freniatria*, Reggio-Emilia, 1878).

speco vertebrale nulla di anormale si offriva nelle meningi, salvo una maggiore tensione della dura, ed in corrispondenza del rigonfiamento lombare del midollo notavasi, al di sotto dell'aracnoide, discretamente iniettato, una fenditura che divides il midollo in due cordoni di cui il destro era assai più piccolo. La divisione si manteneva per lo spazio di due centimetri, indi i due cordoni si riunivano formando l'apice del midollo.

Rispetto alla disposizione delle due sostanze nel midollo, il prof. Foà osservò che, nelle sezioni trasversali praticate un centimetro avanti la terminazione della regione dorsale, il rapporto delle corna di sostanze grigie e dei cordoni era normale.

Immediatamente al di sotto, il canale centrale aveva tendenza a dilatarsi, presentando nel suo contorno una leggera sclerosi, che si associava con un lieve grado di iperplasia della neuroglia nello spessore delle corna posteriori grigie. Il corno posteriore destro si piegava orizzontalmente infuori ed il cordone posteriore corrispondente appariva più sottile. Più in basso, cioè in corrispondenza del midollo lombare, la dilatazione del canale centrale raggiungeva il suo massimo per poscia scomparire obliterandosi al centro e lasciando pervie le due estremità laterali, al cominciare della divisione. Intanto la sostanza grigia andava disponendosi irregolarmente attorno a ciascuno dei due residui del canale centrale primitivo, rappresentanti ora i nuovi canali centrali, e tale disposizione consisteva specialmente nel volgersi delle corna posteriori verso l'esterno, laddove le anteriori tendevano a portarsi verso la linea mediana, chiudendo nel centro il nuovo canale. L'ammasso della sostanza grigia era prevalente a sinistra dove pure erano più grossi i cordoni bianchi; ed in ciascuna delle due biforcazioni il disegno della sostanza grigia riproduceva piuttosto irregolarmente la forma normale dell'H. Si aveva adunque in questo caso una completa separazione dei due centri grigi, di cui però il sinistro era maggiore. In corrispondenza della riunione di questi, verso l'apice del mi-

dollo, la sostanza grigia assumeva la forma di una semiluna non persistendo che il canale centrale di sinistra, per l'obliterazione del destro.

Fürstner e Zacker descrissero nel 1882 (1) un altro caso di sdoppiamento del midollo in un alienato che presentava una notevole atrofia del lobo frontale sinistro, specialmente in corrispondenza della terza circonvoluzione e dell'opercolo. Il midollo, situato in un speco vertebrale perfettamente chiuso, e circondato normalmente dalle meningi, appariva, verso l'estremità dorsale ed al principio della porzione lombare, notevolmente tumefatto per un'estensione di 4-5 centim., tanto da far credere a tutta prima all'esistenza di un tumore intramidollare, a superficie molto irregolare. Le alterazioni dei rapporti tra la sostanza bianca e la grigia non si limitavano però soltanto alla parte tumefatta del midollo, ma si manifestavano già a livello della 7ª ed 8ª vertebra dorsale, nel qual punto si cominciava a notare che il corno anteriore destro aumentava di volume ed il tractus intermed. later. si sviluppava maggiormente, arricchendosi anche di un gruppo di cellule ganglionari, mentre a poco a poco il corno anter. sinistro andava atrofizzandosi, non rimanendo più aderente alla porzione basale che per una sottile benderella grigia. Tale deformità era causata dallo sviluppo di un fascio di fibre bianche, che, prendendo origine dalla commessura bianca, decorreva dapprima perpendicolarmente, ma poscia andava inclinandosi sempre più verso sinistra, obliquamente insinuandosi tra il segmento anteriore e la porzione basale del corno anteriore sinistro. Frattanto si notava che la commessura grigia, fortemente sviluppata, presentava ad ambo le estremità un corno posteriore già bene differenziato e munito di un gruppo di cellule ganglionari, simili a quelle delle colonne di Clarke. Il disegno della sostanza grigia cominciava ad assumere l'aspetto di uno sdoppiamento di cui la metà sinistra appariva rudimentale.

---

(1) Fürstner u. Zacker, *Arch. für Psychiatrie*, Bd. XII, 1882, p. 373.

Alla fine della regione dorsale, il midollo appariva più piccolo, ed il disegno della sostanza grigia tendeva ad assumere di bel nuovo la disposizione normale semplice. Al principio della porzione lombare il midollo si presentava più sottile, di forma irregolarmente triangolare e schiacciato alquanto dall'indietro in avanti; ed il disegno della sostanza grigia manteneva una direzione quasi trasversale per la divaricazione delle corna posteriori, conservando però una certa convessità in avanti, data dalle corna anteriori che tendevano a portarsi verso la commessura grigia.

Oltre questa deformità del disegno della sostanza grigia, si notava nel campo del cordone anteriore destro la comparsa d'un' isola di sostanza grigia di forma triangolare, ricca di cellule ganglionari multipolari, la quale tendeva a disporsi obliquamente verso destra, differenziandosi sotto forma di una commessura grigia che, verso l'estremità destra e posteriore, andava riunendosi ad una nuova deposizione di sostanza grigia, ed all'altra estremità si univa al corno destro della antica sostanza grigia. Ne risultava così la prima disposizione di un nuovo disegno di sostanza grigia nella metà destra del midollo, disegno che andava sempre più perfezionandosi ed ingrandendosi man mano che si procedeva in basso, coincidendo coll'atrofia della metà sinistra. Si aveva così nelle aree di sezione corrispondenti alla porzione lombare, la doppia figura di un midollo, di cui il destro si era evidentemente sviluppato in parte a spese del sinistro primitivo, ed in parte per comparsa di nuclei di sostanza grigia. — Man mano che si procedeva verso l'apice del midollo, andava a poco a poco scomparendo la metà sinistra, in guisa che nelle ultime aree di sezione non rimaneva altro disegno, all'infuori di quello del midollo destro, cioè di quello meglio sviluppatosi nella divisione.

Tanto nel caso del prof. Foà, quanto in quello di Fürstner e Zacker non furono osservati, *intra vitam*, disturbi o modificazioni funzionali che facessero sospettare l'alterazione del midollo spinale; in nessuno dei due notavansi alterazioni

dello speco vertebrale, ed in quest'ultima *non risulta che esistessero delle deformità periferiche*.

Essendomisi, quest'anno, presentata l'occasione di studiare uno di questi casi di anomalie di prima formazione del midollo, ho stimato far cosa non priva d'interesse, sotto molti rapporti, riferirne qui la descrizione. — Si tratta di un bambino di circa due anni di età, venuto a morte per una *bronco pneumonite a focolai disseminati in ambo i polmoni*, *con enterite catarrale diffusa e marasma;* il quale richiamava immediatamente l'attenzione sopra una grave alterazione nelle estremità inferiori. — Il piede sinistro appariva notevolmente atrofico; manteneva una direzione continua a quella della gamba corrispondente, il limite essendo segnato da un leggero strozzamento delle parti molli, a cui seguiva tosto il dorso del piede, tondeggiante e portante alla sua libera estremità cinque dita rudimentali, munite d'unghia, ma prive di scheletro osseo. — L'aspetto del piede, così rassomigliava a quello di un equino congenito (Fig. 1, *b*). — Senonchè, colla disseccazione delle parti molli, potemmo constatare che non esisteva nemmeno la traccia di alcuno delle ossa del piede (falangi, metatarsi, tarsi), essendo le parti molli costituite in gran parte da connettivo sottocutaneo e paramuscolare, in cui terminavano alcune espansioni tendinee, e da grasso. Le ossa della gamba normalmente costituite nella loro diafisi, si presentavano arrotondate in corrispondenza dell'epifisi inferiore, che non era punto rivestita da cartilagine, essendo sepolta in un ammasso di connettivo paramuscolare e di adipe. Le dita constavano della sola cute, erano brevissime e limitate dal resto del falso piede mercè una insolcatura della cute. Il piede destro di volume doppio circa dell'altro, presentava alcune anomalie di sviluppo specialmente nel calcagno e nell'astragalo, i quali erano causa di un esagerato grado di varismo congenito. — Il calcagno mostrava molto sviluppata la sua apofisi anteriore che tendeva a portarsi in alto ed allo interno, laddove la faccetta astragalea si manteneva in basso ed esternamente. L'astragalo appariva abnormemente incur-

vato sul suo asse longitudinale, formando una convessità esterna, in guisa che il suo bordo interno era assai più breve dell'esterno. Poco notevoli del resto erano le deformità delle altre ossa del tarso e dei metatarsi. — Le parti molli dei due arti non mostravano delle differenze di sviluppo degne di nota. — Tuttavia la considerevole deformità nello scheletro degli arti inferiori, mi spinse a procedere all'esame del midollo spinale.

Aperto lo speco vertebrale, che appariva completamente sviluppato e perfettamente chiuso, nulla trovai di abnorme nell'ordinario tessuto connettivo adiposo che circonda la dura madre; quest'ultima, invece, si presentava alquanto più tesa in corrispondenza della porzione lombare, ma aveva caratteri normali nella sua costituzione. Aperto il sacco della dura madre, si notava che i vasi della pia erano leggermente iniettati a livello del rigonfiamento lombare, e rimossa l'aracnoide delicatamente, si potè osservare che la vena longitudinale posteriore decorreva in una fessura longitudinalmente diretta in corrispondenza del rigonfiamento lombare, non perfettamente sulla linea mediana, e che i margini di detta fessura erano quasi completamente nascosti dal decorso del vaso. Spostando lateralmente il medesimo, si poteva scorgere che questa fenditura tendeva a guadagnare la profondità del midollo, fino alla superficie anteriore, dividendo per l'estensione di due centimetri circa il midollo in due parti, di cui la sinistra appariva della metà circa più piccola della destra.

Lo spazio compreso tra le due biforcazioni del midollo lombare era occupato da un connettivo ricco di vasi che stava in connessione colla pia e coll'aracnoide e che impediva un forte divaricamento dei due monconi. — In tutta l'estensione della sua biforcazione il midollo appariva più rigonfiato ai lati, corrispondentemente al grado di maggiore tensione notato nella dura madre. Dopo un tratto di circa due centimetri, i due monconi si riunivano per formare poco dopo l'apice del midollo. Nessuna anomalia nell'origine dei nervi lombari e sacrali.

Praticati in tutta la lunghezza del midollo dei tagli dello spessore di mezzo centimetro, notai che nella porzione cervicale e dorsale nulla esisteva di abnorme, e che il disegno della sostanza grigia cominciava ad alterarsi nelle prime sezioni del midollo lombare, con una deformazione della commessura grigia, colla comparsa di un'isola di sostanza grigia nel campo dei cordoni posteriori, collo spostamento del canale centrale primitivo in addietro e colla deviazione laterale delle corna e dei cordoni posteriori. Come meglio vedremo nell'esame microscopico, le sezioni cadute in corrispondenza della biforcazione lasciavano già, a fresco, notare che le due parti in cui si dividea il midollo erano perfettamente indipendenti, e tenute in rapporto soltanto da un connettivo ricco di vasi che penetrando fra esse, seguiva tanto il solco longitudinale posteriore, quanto l'anteriore. Arrivato all'incirca nella parte mediana, esso manda dei prolungamenti, che tendono ad insinuarsi in una insolcatura superficiale esistente alla faccia interna di ciascuna delle due metà del midollo e simulante quasi un ilo. Il disegno della sostanza grigia apparisce più perfetto nel midollo destro; in ambedue però la parte che si mostra più irregolarmente costituita è la branca interna dell'H, la quale non possiede che un rudimentale corno anteriore, laddove il posteriore è meglio sviluppato.

Anche il canale centrale è più manifesto nel midollo destro.

Messi i singoli pezzi ad indurire nel liquido di Müller e successivamente nell'alcool, furono praticati dei tagli sottili numerosissimi nelle diverse regioni del midollo e coloriti in gran parte col metodo di Weigert, che ci permise di rilevare i seguenti particolari di struttura.

Mentre le sezioni praticate attraverso a tutta la porzione cervicale ed a gran parte della dorsale nulla offrono di anomalo nei rapporti della sostanza grigia e della bianca, si potè osservare, già verso la fine della porzione dorsale un certo grado di asimmetria di volume nei cordoni posteriori come risulta dalla Fig. 3 *a*, *b*, *c*, ove il sinistro è assai più piccolo del destro. E non giunge col suo apice a mettersi in

rapporto col centro della commessura grigia, ma si arresta prima di toccare la linea mediana. Tanto il cordone laterale, quanto l'anteriore del lato corrispondente appaiono normalmente costituiti. Parimenti il disegno della sostanza grigia nulla offre di particolare in tutta l'estensione del midollo cervico-dorsale.

Nelle sezioni praticate sulla prima porzione del rigonfiamento lombare, si osserva che l'area di sezione in totalità è esageratamente ovale, apparendo il midollo piuttosto schiacciato dall'avanti all'indietro.

Le corna anteriori presentano nel loro spessore numerose e grosse cellule ganglionari; le corna posteriori, tendono a portarsi all'esterno, assumendo quasi una direzione ad angolo ottuso con quella del corno anteriore. Tra queste due corna, che hanno tendenza ad avvicinarsi sul diametro trasverso dell'area di sezione del midollo, si osserva una disposizione reticolata di sostanza grigia, che sta in rapporto col tratto intermediario.

In sezioni praticate più sotto, poco prima di giungere alla parte media del rigonfiamento lombare, la commessura grigia notevolmente aumentata di volume, tende a confondersi con un grosso cuneo eterotopico di sostanza grigia che è comparso nello spessore dei cordoni posteriori, e che si avanza verso il fondo del solco longitudinale posteriore Fig. 3 *c*.

Questo cuneo di nuova sostanza grigia, ricco di cellule ganglionari, ha una posizione mediana, cioè occupa il posto dei cordoni di Goll; i quali sono in questo tratto completamente da quello sostituiti, ed i cordoni posteriori trovansi spostati sui lati, quasi spinti all'esterno, il che contribuisce a rendere anche maggiore l'aumento del diametro trasverso del midollo. Di essi non sono rappresentati che i cordoni di **Burdach**.

Frattanto, per il confondersi della commessura grigia col nuovo cuneo grigio, il canale centrale del midollo viene a spostarsi posteriormente, attalchè trovasi situato quasi al centro della nuova isola di sostanza grigia. — Nello stesso tempo, la parte anteriore dell'antica commessura grigia va a

poco a poco assottigliandosi, scomparendo al centro; come pure scompare la commessura bianca, essendosi i cordoni anteriori spostati lateralmente. In sezioni praticate al disotto, cioè poco prima della biforcazione, non è più possibile riconoscere distintamente la commessura posteriore, specialmente nella parte centrale ove è sostituita dal nuovo ammasso di sostanza grigia, ricco di cellule. Essa non è distinguibile che alle sue due estremità laterali, ove in luogo di confondersi col tratto intermediario come di solito accade, si piega, dirigendosi all'esterno verso il corno anteriore, e posteriormente lungo il cuneo di sostanza grigia, con cui formerà un nuovo corno posteriore.

Intanto il primitivo canale centrale scompare e se ne formano, invece, due nuovi; uno per ciascun lato nello spessore dei residui della vecchia commessura.

Tale disposizione della sostanza grigia, va sempre più rendendosi manifesta, man mano che le sezioni si avvicinano al punto di sdoppiamento.

Quivi un nuovo corno posteriore apparisce da ciascun lato formato essenzialmente dal cuneo di sostanza grigia interposto alla sezione posteriore del midollo.

Tra il nuovo corno posteriore di nuova formazione e il vecchio, esiste un tratto commessurale derivante sempre dall'antica commessura che porta il canal centrale, mentre il corno anteriore interno non è segnato che da un piccolo rigonfiamento. Sicchè tutt'insieme il midollo nuovo, a questo punto, sembra così formato da avere un corno anteriore interno rudimentale e un corno posteriore corrispondente, di configurazione irregolare, mentre le due corna preesistenti anteriore e posteriore sono diretti più verso l'esterno. Contemporaneamente al verificarsi di queste modificazioni nel disegno della sostanza grigia, la quale lascia già completamente scorgere la disposizione di uno sdoppiamento, noi vediamo che ciascuna delle due metà ha tendenza non solo di portarsi lateralmente, ma di compiere una leggiera torsione su di sè stessa; in guisa che le due corna posteriori di ciascun lato,

colla massa bianca interposta, quantunque non bene differenziata in due cordoni posteriori, hanno tendenza a portarsi verso l'esterno, e le corna anteriori vengono ad occupare una posizione più interna e centrale:

Le accennate modificazioni del disegno della sostanza grigia nel dare luogo allo sdoppiamento, non sono perfettamente simmetriche, restando la metà sinistra alquanto più piccola, quantunque le disposizioni siano identiche in ambo i lati.

In sezioni praticate là, ove lo sdoppiamento è già avvenuto si osserva anzitutto che il midollo sinistro è più piccolo del destro — che lo spazio compreso tra i due monconi è occupato da un connettivo ricco di vasi, ed in rapporto colle meningi tenui, dirigendosi dall'indietro in avanti. Esso percorre il solco longitudinale anteriore e posteriore.

Si nota inoltre, che la torsione dei due monconi va sempre più accentuandosi in guisa che la loro sezione posteriore è rivolta all'esterno, mentre la sezione anteriore guarda internamente verso lo spazio intermidollare presentando da ciascun lato un'insolcatura mediana (solco longit. ant. di ciascuno dei nuovi midolli), nella quale si impegna una propaggine di connettivo che emana da quel grosso fascio che riempie il detto spazio intermidollare (fig. 3 *g*, *h*).

Frattanto si osserva come, procedendo più in basso verso la metà della fessura del midollo lombare, il corno posteriore di ciascun lato spostandosi, come testè si è detto, verso l'esterno, si allontana dalla linea mediana antero posteriore, o meglio dallo spazio intermidollare che nella sua parte posteriore viene ad essere limitato da ciascun lato da un fascio di sostanza bianca che rappresenta il cordone laterale e successivamente antero laterale di ciascuno dei due nuovi midolli.

L'anteriore resta verso l'ilo del nuovo midollo, ed il posteriore è rivolto esternamente, cioè, ai due estremi del diametro trasverso nell'intera area di sezione.

Nella parte media della biforcazione i due midolli sono bene costituiti e completamente separati come risulta dalla figura ; si nota però che il corno anteriore interno di ciascuno lato è

assai poco sviluppato, e rappresentato da un semplice rigonfiamento, il quale è povero di elementi cellulari.

In questo punto è a notarsi, come nello spessore del fascio connettivo che riempie lo spazio intermidollare, esista verso la parte posteriore un'isola cartilaginea perfettamente rotonda, la quale rappresenta l'area di sezione di un cordoncino o di un nodo cartilagineo, che però non si propaga per tutta l'estensione dello spazio intermidollare, essendo esso visibile solo in poche sezioni (Vedi fig. 3 *h*, *i*). Esso è situato immediatamente sotto alla pia madre, dove essa, sembra congiungersi col fascio connettivo intermidollare.

Circa il significato di questa circoscritta cartilagine, è difcile pronunciarsi, essendo essa completamente rivestita dalle meningi spinali normali, e non potendosi quindi argomentare che si tratti di un residuo della primitiva *chorda dorsalis*.

Man mano che si procede colle sezioni verso il limite inferiore dello sdoppiamento, la cui estensione non eccede i due centimetri, lo spazio intermidollare va restringendosi ed il connettivo che lo occupa va riducendosi di volume, mentre si nota che il termine dello sdoppiamento succede per l'assottigliarsi del moncone sinistro, il quale man mano che si impiccolisce nelle sue due sostanze, va ritornando sulla linea mediana ove non rappresenta più che un'appendice, la quale ben tosto cessa; il moncone destro invece normalmente costituito viene a rappresentare l'ultima porzione del midollo.

Riassumendo quanto abbiamo finora descritto, risulta: che l'anomalia di prima formazione del midollo, cioè lo sdoppiamento, sta in rapporto diretto col difetto di sviluppo del piede sinistro e coll'alterata formazione del piede destro, ed è quindi limitato a quel tratto da cui prendono origine le radici dei due nervi ischiatici. Tale sdoppiamento ha luogo primieramente per la comparsa di un cuneo di sostanza grigia nello spessore dei cordoni posteriori, i quali vengono divaricati lateralmente. La nuova produzione grigia, ricca di cellule ganglionari, fondendosi in seguito colla commessura grigia posteriore, dà luogo alla formazione di due colonne, che rappresentano il

corno posteriore, e l'anteriore interno di ciascuno delle due biforcazioni del midollo. — La parte centrale della commessura grigia va a poco a poco distrutta, mentre dalle due estremità laterali si estrinseca la nuova commessura di ciascuna delle due biforcazioni, munita di un nuovo canale centrale perfettamente normale. La commessura bianca va distrutta insieme alla grigia e la divisione della sostanza bianca avviene contemporaneamente alle modificazioni accennate del disegno della sostanza grigia, in guisa che i solchi longitudinali anteriore e posteriore, fondendosi insieme, dànno luogo ad uno spazio intermidollare. Tale divisione della sostanza bianca avviene alquanto assimmetricamente, e con un certo grado di torsione dei fasci bianchi sulla propria direzione, in rapporto collo spostamento laterale e colla torsione della sostanza grigia dei due monconi. In tal guisa il cordone posteriore, scindendosi, viene ad occupare le due parti laterali esterne dell'intera area di sezione; l'antero laterale, spostandosi internamente, viene a costituire il limite dello spazio intermidollare.

La riunione successiva dei due monconi ha luogo per l'assottigliarsi del moncone sinistro, restando il solo destro, bene sviluppato, a formare l'estremità del midollo.

Le differenze di volume dei due nervi ischiatici e delle parti molli degli arti inferiori, apparivano abbastanza manifeste; nulla però si può dire sulle funzioni motorie e sensitive in rapporto coll'esistenza dei due centri nervosi separati e normalmente costituiti.

Una tale alterazione del midollo osservata accidentalmente al tavolo anatomico in un infante venuto a morte per tutt'altra malattia, è importante specialmente, poichè dimostra la necessità di tenere in una seria considerazione le parziali deformità del corpo, come quelle che corrispondono talora a modificazioni di struttura dei rispettivi centri nervosi, indipendentemente dagli arresti di sviluppo delle parti ossee che li proteggono.

Torino, luglio 1887.

Spiegazione delle Figure.

Fig. 1. — *a*, piede varo congenito di destra; *b*, arresto di sviluppo del piede sinistro.

Fig. 2. — Fessura in corrispondenza del rigonfiamento lombare del midollo spinale.

Fig. 3. — *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *h*, diversi aspetti delle due sostanze del midollo spinale in vari tagli successivi, eseguiti sulla fine della regione dorsale e sul tratto dello sdoppiamento nella regione lombare; *i*, isola di cartilagine nel fascio connettivo intermidollare.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 21.

AZIONE DI DEBOLI CORRENTI INDOTTE

SULLO

SVILUPPO DELLE UOVA DI RANA

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL DOTTOR

Giuseppe FASOLA

Nella primavera dello scorso anno mentre facevo qualche ricerca di Embriologia all'*École des Hautes Études* di Parigi sotto la direzione di Mattia Duval, ed in seguito a considerazioni che qui sarebbe intempestivo l'esporre, mi sorse l'idea di sperimentare l'azione di deboli correnti indotte sulla durata dello sviluppo delle uova di rana.

Io aveva a mia disposizione una grande quantità di individui della *rana esculenta* ed è su questa specie che ho compito tutta la serie delle mie esperienze, profittando della cortese ospitalità accordatami nel laboratorio di Fisiologia della Sorbona diretta dal compianto Paolo Bert. — Sembrandomi che il risultato delle mie ricerche non sia privo affatto di interesse, credo opportuno di farne una breve esposizione.

Ecco come io procedeva nelle mie esperienze:

Man mano che nel serbatoio delle rane io trovava delle robuste coppie formate, le cavava fuori e le riponeva in altrettanti vasi opportunamente preparati (*vasi di deposizione*), che distingueva con lettere dell'alfabeto e dove le teneva fino

a deposizione completa delle uova, e ciò allo scopo di conoscere con sicurezza il giorno in cui questa avveniva.

Con ognuna di quelle deposizioni io compiva di solito da quattro a sei esperienze da compararsi tra loro, per la qual cosa io le divideva fin da principio mediante una forbice in altrettante masse comprendenti ciascuna un numero ragguardevole ed approssimativamente eguale di uova, che venivano trasportate e fatte sviluppare in cristallizzatoi numerati (*vasi di sviluppo*) e mantenute sempre in identiche condizioni d'ambiente (capacità del vaso, qualità e temperatura dell'acqua, esposizione alla luce, ecc.) (1).

Una delle dette masse veniva scelta allora come termine di paragone, ossia destinata a svilupparsi senza subire alcuna azione elettrica. Le altre, giunto il giorno od i giorni stabiliti, venivano sottoposte all'azione delle correnti indotte nel modo che indicherò più tardi, quindi riposte accanto alla prima e fatte oggetto insieme a questa della più attenta osservazione. Sono i risultati ottenuti dalle esperienze fatte su queste diverse parti di una medesima deposizione mantenute in condizioni identiche di ambiente che, come dissi, ho ritenuto paragonabili tra loro.

Ho dovuto fare un certo numero di esperienze prima di trovar il modo di elettrizzare le uova in guisa che ciascuna di esse risentisse efficacemente l'azione delle correnti.

---

(1) È noto che ogni uovo delle nostre rane è circondato fin dalla sua emissione da una sostanza molle, elastica e trasparente che ha esteriormente la forma di una sfera, e che il Giacosa ha dimostrato, nel 1883, essere della mucina (*Arch. per le Scienze Mediche*, Vol. VI).

Fra le più notevoli proprietà di questa sostanza mucilaginosa vi è quella di assorbire delle grandi quantità d'acqua e di gonfiarsi; infatti, se si esaminano le uova appena deposte, si trovano assai più piccole che non in capo a due o tre ore, e si può constatare che l'accrescimento delle loro dimensioni è dovuto per intero alla zona trasparente avviluppante e non all'uovo propriamente detto.

Le uova poi, appena giunte nell'acqua, e mentre si gonfia il loro inviluppo di mucina, si agglutinano insieme formando una massa molle e tremolante che si taglia assai bene e senza inconvenienti con una forbice comune.

Era naturale che pensassi da principio a far passare la corrente attraverso l'acqua stessa nella quale stavano le diverse masse di uova, ma ho dovuto ben presto convincermi che con questo procedimento l'azione della corrente si faceva risentire in modo assai diverso sulle singole parti della massa, quantunque questa fosse divisa in piccoli gruppi di uova.

Costrussi allora con quattro sottili bastoncini di vetro saldati tra loro alle estremità un piccolo telaio rettangolare dell'area di un decimetro quadrato circa, sostenuto da altri quattro bastoncini verticali, e sul quale, con un unico filo metallico ed in una sola direzione, stesi una *trama* non troppo serrata e destinata a sostenere la massa gelatinosa delle uova da sottoporre all'esperienza: una *rete*, costruita pure con un sol filo, si presterebbe certo meno bene ad un'elettrizzazione uniforme delle uova.

La detta massa già alquanto disgregata da opportuni tagli di forbice si stende quasi da sè sul piano della trama in modo che tutte le singole sfere di mucina contenenti le uova vengono a contatto col filo della trama sottostante attraverso al quale la corrente è obbligata di passare essendo le due estremità del filo stesso in continuazione coi reofori di un apparecchio a slitta di Du Bois-Reymond.

Il trasporto delle piccole masse di uova dal cristallizzatoio al telaino ora descritto lo eseguivo mediante un cucchiaio, e durante il tempo dell'elettrizzazione io ricoprivo quella specie di strato di uova poggiante sulla trama metallica, con un foglietto di carta da filtro che teneva continuamente inumidita onde le uova non soffrissero. Terminata l'elettrizzazione e staccati i reofori non avevo che ad inclinare alquanto il telaino perchè le uova scivolassero da sè nell'acqua del cristallizzatoio sottoposto.

Osserverò infine che per rendere il più possibile eguali le condizioni di sviluppo delle uova di paragone e delle altre porzioni di uova della stessa deposizione, la massa delle prime veniva fin da principio divisa colla forbice in altre minori analogamente a quanto facevo per le masse da sottoporre al-

l'azione elettrica; di più, quando sperimentavo su una data porzione di uova, trasportavo il corrispondente *saggio di paragone* su un telaino metallico identico al descritto e ve lo teneva coperto da carta bibula inumidita per tutto il tempo dell'esperienza; di modo che, all'infuori dell'azione elettrica, tanto le uova di paragone quanto le altre venivano a subire le stesse manipolazioni e restavano per lo stesso tempo nelle condizioni speciali or ora descritte.

Terminate le elettrizzazioni dei singoli saggi di una stessa deposizione e contate le uova di ognuno di essi, i *vasi di sviluppo* relativi, sempre muniti di doppia etichetta venivano collocati di nuovo uno accanto all'altro sullo stesso scaffale portante la lettera comune del vaso di deposizione corrispondente e sottoposti fin da quel momento ad una continua osservazione.

Detto così del procedimento tecnico da me seguito passo ad esporre i risultati ottenuti, i quali (lo dico subito) si possono riassumere così:

Se con determinate norme e colle dovute precauzioni si fanno agire delle deboli correnti indotte sulle uova di rana durante i primi giorni del loro sviluppo, si ha per effetto di accelerare alquanto lo sviluppo stesso e quindi di anticipare di alcun poco la comparsa delle larve.

Questo è il risultato che ho constatato in molti casi fin dal principio, quando sperimentavo per così dire a tentoni per ciò che riguardava la durata e l'intensità delle correnti e l'età delle uova; in altri casi invece lo sviluppo era stato gravemente compromesso, in altri infine le uova erano state addirittura uccise. Fu allora che, profittando delle numerose deposizioni di cui poteva quotidianamente disporre e delle molte coppie che mi vennero fornite anche dalla campagna per più di quindici giorni consecutivi, cercai di determinare i limiti di intensità e di durata pei quali le correnti incominciano a produrre un effetto apprezzabile sullo sviluppo delle uova, e quelli al di là dei quali esse riescono dannose o letali per

tutte o per una parte delle uova stesse, come pure i periodi di sviluppo nei quali l'azione di correnti di opportuna intensità e durata riesce più efficace dal punto di vista della precocità della nascita.

Per quanto riguarda la sorgente elettrica e l'intensità delle correnti dirò che, dopo diversi tentativi, ho dovuto attenermi ad una debole batteria di quattro piccoli elementi a secco a cui era unito un piccolissimo apparecchio a slitta di Du Bois-Reymond. La scala delle distanze era in quest'ultimo della lunghezza di dieci centimetri e l'intensità massima che si poteva dare alla corrente indotta avvicinando completamente il rocchetto secondario al primario era ancora sopportabilissima alla punta della lingua; la minima (distanza di 10 centimetri fra i due rocchetti) non era quasi più percettibile nemmeno sulla lingua.

Ora, le correnti che l'esperienza mi dimostrò capaci di produrre senza gravi inconvenienti un effetto apprezzabile sulla durata dello sviluppo delle uova, corrispondevano a distanze variabili tra i 6 ed i 9 cent. Per distanze minori di quelle, tutte od una parte ragguardevole delle uova era più o meno compromessa anche se l'azione elettrica era stata brevissima: talvolta lo sviluppo veniva arrestato immediatamente e per sempre, tal'altra invece esso si arrestava a segmentazione molto avanzata, e qualche volta si arrivava perfino ai primi movimenti della larva ancora imprigionata. Per distanze maggiori l'azione delle correnti non aveva un effetto sensibile sul tempo di sviluppo, ed i miei risultati, anche quando prolungai grandemente l'azione elettrica, furono sempre o negativi o molto incerti.

Venendo ora all'epoca, al numero ed alla durata delle elettrizzazioni, il meglio che posso fare è di riunire qui sotto in una specie di quadro le condizioni che mi diedero i migliori e più costanti risultati:

Gruppo A. — *Durata* 1'.

Per 3 o 4 giorni succ. nel periodo dal 1° al 4° giorno	Dist.	=	6 a 7 cent.
Id. id. dal 3° al 6° id.	Id.	=	8 a 9 id.

Gruppo B. — *Durata* 5'.

Una sola volta nel periodo dal 4° al 6° giorno .	Dist.	=	6 a 7 cent.
Per 2 giorni succ. nel periodo dal 1° al 4° giorno	Id.	=	» a » Id.

Gruppo C. — *Durata* 20'.

Una sola volta nel periodo dal 3° al 6° giorno .	Dist.	=	8 a 9 cent.
Per 2 giorni succ. nel periodo dal 1° al 3° giorno	Id.	=	» a » id.

Gruppo D. — *Durata* 60'.

Una sola volta nel 1° o 2° giorno	Dist.	=	8 cent.
Id 3° o 4° id.	Id.	=	9 id.

Questi, come dissi e come risulta dal catalogo delle mie esperienze, sono le condizioni di età delle uova, di intensità e di durata delle correnti che mi diedero nella gran maggioranza dei casi i migliori risultati, sia per la precocità ottenuta, sia per il numero di uova giunte a completo sviluppo in ogni saggio.

I primi movimenti delle larve, come la loro completa liberazione avveniva per le uova dei gruppi sopra indicati da 12 a 30 ore circa prima che per le corrispondenti uova di paragone. In un sol caso l'anticipazione si avvicinò alle 36 ore.

I risultati massimi per precocità e per abbondanza relativa di larve mi furon dati dalle seconde categorie dei gruppi B e C, poi dalla prima categoria del gruppo C. In queste ultime tre categorie l'anticipazione rispetto al saggio di paragone oscillò in generale tra le 18 e le 26 ore, mentre per le altre variò di solito tra le 12 e le 20 ore.

Qui devo far notare un fatto che può avere una certa importanza dal punto di vista della presente ricerca, ed è che di solito i saggi che diedero le precocità massime presenta-

rono altresì un numero relativamente forte di uova compromesse (dal 10 al 20 per cento); in alcune di queste uova lo sviluppo si era arrestato molto precocemente (forse durante la stessa elettrizzazione), ma nel maggior numero dei casi vi era stato formazione della larva, la quale poi moriva prima di potersi liberare. — Da quel per cento relativamente elevato va sottratta però la proporzione di uova che rimane infeconda per cause diverse in qualunque deposizione di uova di rana.

Esaminando con qualche attenzione il quadro precedentemente esposto si rimarcano subito i tre fatti seguenti:

I. — che per le elettrizzazioni anche ripetute ma di breve durata (uno o cinque minuti primi) si possono impiegare delle correnti alquanto più forti (Dist. 6 a 7 cent.), mentre per le elettrizzazioni anche uniche ma di durata relativamente lunga (20 minuti od un'ora) non si possono impiegare senza inconvenienti che correnti debolissime (Dist. 8 a 9 cent.).

II. — che nei primissimi giorni dello sviluppo, ossia all'iniziarsi della segmentazione, le uova, *per lo stesso numero di elettrizzazioni della stessa durata*, possono sopportare con vantaggio un'intensità di corrente maggiore di quella consentita in un periodo di sviluppo più avanzato, come risulta in modo chiaro dai gruppi di esperienze A e D.

III. — che, *a parità di intensità e di durata delle correnti*, le uova possono nei primissimi giorni del loro sviluppo sopportare con vantaggio un numero di elettrizzazioni maggiore di quello consentito in un periodo più avanzato, come si vede nei gruppi di esperienze B e C.

Dirò da ultimo che le esperienze classificate nel quadro precedente non sono le sole che mi abbian dato dei risultati positivi; io variai entro limiti maggiori il numero, la durata e l'intensità delle elettrizzazioni, e tentai anche l'azione di cor-

renti debolissime ed assai prolungate in periodi di sviluppo molto diversi, ma nella maggioranza dei casi non ebbi gli effetti soddisfacenti che ottenni ponendomi nelle condizioni sopra esposte.

A proposito delle quali condizioni è necessario ch'io dica qualche parola intorno al valore di una di esse, e precisamente intorno ai diversi periodi di sviluppo nei quali le uova furono sottoposte all'elettrizzazione.

È noto che, fra le varie condizioni d'ambiente, la temperatura è quella che ha maggiore influenza sulla durata dello sviluppo delle uova e che, nel caso delle rane, questa può variare entro limiti assai diversi. In uno stagno molto esposto al sole le uova di rana si svilupperanno più rapidamente di quelle deposte nello stesso giorno in uno stagno vicino, ma che sia molto riparato da alberi o da case; lo stesso avviene per le uova deposte in stagione più arretrata od a cui toccarono per cause atmosferiche diverse giornate fresche, in paragone di altre uova deposte in stagione più avanzata od a cui toccarono giornate molte calde.

Si vede dunque che, in tali condizioni, il parlare di 2° o di 5° o di 10° giorno avrebbe un valore fisiologico molto relativo: si possono trovare delle uova di cinque giorni a segmentazione più avanzata che in altre di sei o di sette. Importa quindi di osservare:

1° che tutte le uova su cui io ho sperimentato vennero deposte ed allevate in condizioni identiche ed in un locale di laboratorio opportunamente scelto, nel quale anche le deboli variazioni della temperatura esterna avvenute nel breve periodo delle mie esperienze erano risentite molto mediocremente;

2° che l'acqua di cui disposi per lo svolgimento delle prime come delle ultime deposizioni conservò in tutto il periodo una temperatura quasi costante, non avendo variato al massimo che di 1°, 5 centig.;

3° che in conseguenza di queste opportune condizioni la durata complessiva dello sviluppo fu presso a poco costante nei saggi di paragone di tutte le deposizioni.

Dato tutto questo si capisce che, nelle condizioni in cui mi sono posto, ad età eguali delle uova dovevano corrispondere stadî di sviluppo presso a poco eguali in tutte le deposizioni, e che quindi parlando di secondo o di quarto giorno si allude a qualcosa di determinato fin che durano quelle determinate condizioni.

Concludendo dunque, e senza aver la pretesa di spiegare l'azione intima e quindi la funzione dell'elettricità nei complicatissimi processi dello sviluppo embrionale, possiamo però asserire che l'azione di deboli correnti indotte nei primi tempi dello sviluppo stesso facilita ed accelera i mutamenti materiali che accompagnano la segmentazione e la formazione dei foglietti embrionali.

È possibile che quell'elettricità agisca in quanto si trasforma in calore per la resistenza incontrata nello strato di Mucina e negli elementi del vitello (1); è possibile che modificando lo stato d'equilibrio delle molecole, essa aumenti le affinità elettive di determinati elementi chimici e ne renda quindi più pronte e più attive le azioni reciproche; è possibile infine, specialmente dal punto di vista di ipotesi oggi abbastanza accreditate, che essa faciliti particolari orientazioni molecolari aventi forse una parte ragguardevole in tutti i fenomeni organici. Certo è che un'influenza acceleratrice esiste e si manifesta chiaramente, purchè le esperienze vengano eseguite colle dovute norme e cautele (2); e l'averlo constatato viene,

(1) Le pioggie di scintille che sperimentai a lungo ed in condizioni varie, usando di uno speciale pennello metallico, non mi diedero che risultati negativi, le scintillazioni anche debolissime e di breve durata erano quasi sempre letali alla massima parte delle uova.

(2) Resta a sapersi se questa accelerazione del processo evolutivo sia di vantaggio o di danno ai nuovi esseri che ne risultano. Se rammen-

se non altro, a rendere ancor più probabile l'ipotesi, non ancor dimostrata ma suffragata già da numerosissimi fatti, che l'elettricità ed il magnetismo abbiano una funzione importantissima, forse capitale, anche nei fenomeni più intimi e delicati della vita.

---

tiamo anzitutto ciò che l'osservazione scientifica ed anche l'esperienza volgare hanno sempre insegnato, cioè che gli sviluppi affrettati dànno quasi sempre organismi deboli, male costituiti od anche mostruosi; e se ricordiamo il fatto già accennato sopra della forte proporzione di larve morte riscontrata appunto in quei saggi che mi diedero le massime precocità, credo che la seconda ipotesi ci debba apparire come la più probabile. Ad ogni modo però, sarebbe di qualche interesse il ripetere le esperienze continuando poi l'allevamento dei girini e delle rane e tenendo stretto conto della longevità e della fecondità di queste.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XI. N. 22.

SULLA

PRODUZIONE E SULLA RIGENERAZIONE FISIOLOGICA

DEGLI

ELEMENTI GHIANDOLARI

NOTA

del Prof. **G. BIZZOZERO** e del Dottor **G. VASSALE**

in Torino.

Nel nostro precedente lavoro su questo argomento, pubblicato in questo stesso volume dell'*Archivio*, noi eravamo giunti alla conclusione, che nelle ghiandole, i cui elementi sono altamente differenziati di fronte all'epitelio di rivestimento da cui ebbero origine, sono scarsissime le mitosi, o, con altre parole, le cellule secernenti godono di una grande stabilità. Secondo quanto abbiamo colà esposto, però, avrebbero costituito un'eccezione a questa legge le ghiandole del fondo dello stomaco della cavia, le ghiandole piloriche della cavia e del coniglio, ed il pancreas del coniglio, che sono organi ghiandolari già ben differenziati, e che tuttavia ci presentarono buon numero di mitosi. — Ma altre indagini da noi successivamente istituite ci permettono di togliere di mezzo anche queste eccezioni. — Nel corso delle precedenti ricerche noi accettavamo come animali adulti quelli che erano dichiarati tali dalle asserzioni del fornitore solito del laboratorio, e che ci sembravano tali per la grossezza e pel peso; questi dati, poi, ci venivano confermati dal non trovar mitosi nel fegato, nei reni, nelle ghiandole salivari, ecc.; ed è in questi animali che trovavamo mitosi nel pancreas e nelle ghiandole gastriche, come venne detto più sopra.

Venutici, però, dei dubbi, stimammo necessario ripetere le ricerche in animali di cui conoscessimo con precisione l'età e di cui, quindi, fosse accertato il completo sviluppo. Riuscimmo a procurarci tre conigli dell'età rispettiva di 9 mesi, di 15 mesi e di 3 anni. Orbene, negli organi di questi animali, induriti parte in alcool, parte in liquido di Flemming, e colorati col metodo iodo-cromico, o colla safranina, accertammo quanto segue: 1° Nelle cellule ghiandolari del pancreas le mitosi mancano affatto, o sono estremamente rare; 2° nella parte specifica delle ghiandole del fondo dello stomaco non trovammo mitosi, mentre le vedemmo numerose nella loro porzione mucipara; 3° nelle ghiandole piloriche si osservano mitosi in buon numero, che vanno assai in basso nel tubo ghiandolare; ma non se ne trovano mai nei fondi ciechi ghiandolari. Il che vuol dire, che le mitosi appartengono alla porzione mucipara della ghiandola (la quale, come è noto, nel coniglio si estende molto in basso nel tubulo), e mancano nella porzione specifica. Può rimanere solo il dubbio, che qualche rara mitosi esista in quella parte della porzione specifica che confina colla porzione mucipara.

Questi risultati permettono di concludere, che anche le cellule del pancreas e della porzione specifica delle ghiandole gastriche del coniglio giunte al loro pieno sviluppo, sono elementi assai stabili. Quando, poi, si paragonino con quelli delle ricerche da noi fatte precedentemente con animali in apparenza adulti, e nell'antecedente lavoro riferite, ci dimostrano altresì, che l'accrescimento per iperplasia del pancreas e delle ghiandole gastriche si compie più tardi di quello del fegato, dei reni, delle ghiandole salivari, ecc., poichè in quelli si trovano ancora numerose mitosi in un periodo, in cui in questi ultimi organi esse sono del tutto o quasi del tutto scomparse.

È probabile che ciò si possa applicare anche alla cavia, ma non abbiamo ancora potuto procurarci animali indubbiamente adulti, e quindi non possiamo accertarlo. — Le mitosi trovate da alcuni (Gaule, Heidenhain) nel pancreas, non si possono perciò considerare che come una manifestazione di non ancora compiuto accrescimento dell'organo.

Fig. 6

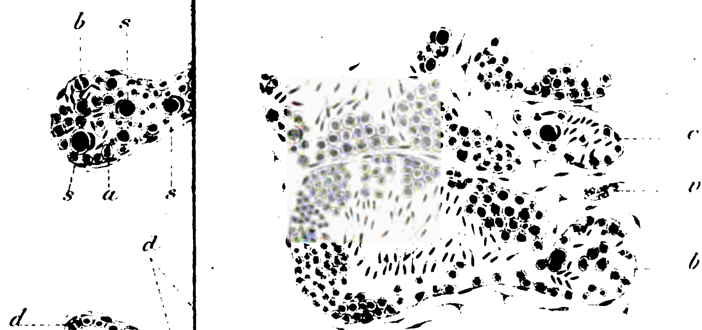


Fig. 7

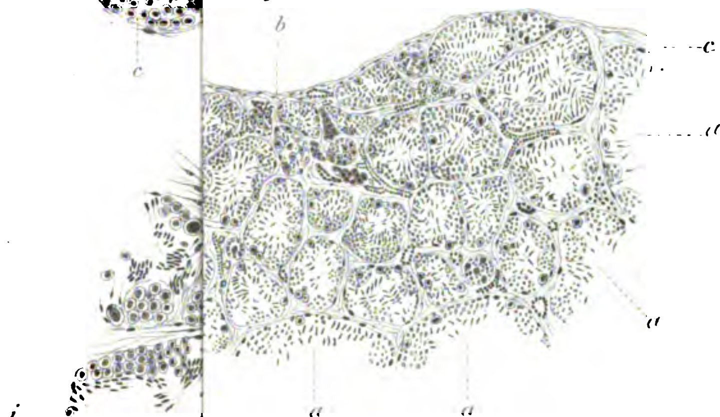
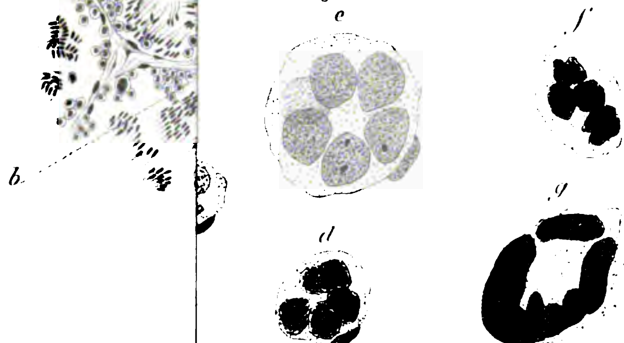


Fig. 8



Torino, Lit. Salussolia.

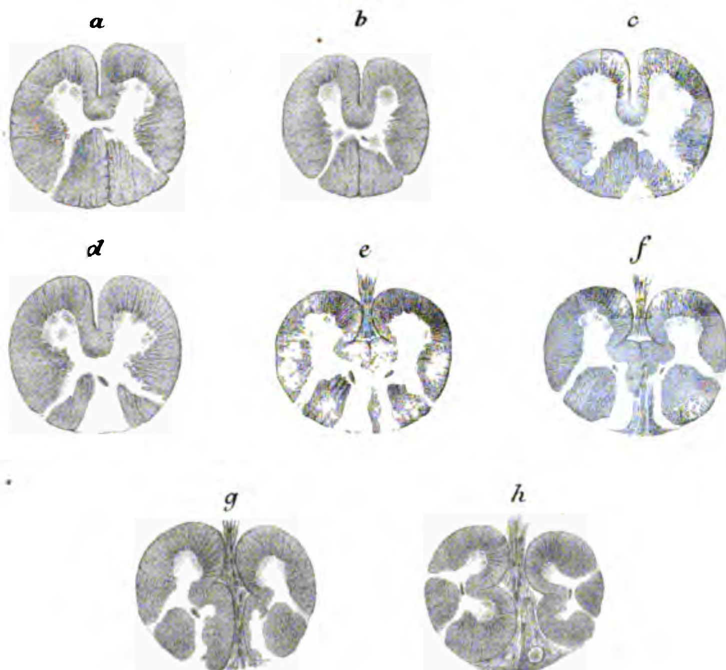
Fig. 1



Fig. 2



Fig 3



Torino, Lit. Salussoli



